Série A, nº 4504
Nº d'ordre :
5351

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel HAMON

1re *THÈSE*

Des Benzyl-1 isoquinoléines aux phényl-1 benzazépines-3 et à l'Oxo-8 phényl-13 Berbine

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 2 Juin 1965 devant la Commission d'examen :

MM.	QUELET	*Président*
	GAUTIER RIGAUDY	*Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0043

Série A, nº 4504
Nº d'ordre :
5351

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel HAMON

1re *THÈSE*

Des Benzyl-1 isoquinoléines aux phényl-1 benzazépines-3 et à l'Oxo-8 phényl-13 Berbine

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 2 Juin 1965 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET — *Président*
GAUTIER, RIGAUDY — *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1965

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Doyen ..... M ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT	T	Analyse supérieure.
BRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
N...	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) et Sédim. (Orsay).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
R. LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérim. des fluides.
DRACH	T	Zoologie.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DU BREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromolécul.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie org. et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.
J.-P. MATHIEU ...	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Cytologie.
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonct. et topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).
NORMANT	T	Synthèse organique.
BÉNARD	T	Chimie Minérale
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUÉ	T	Statistiques mathémat
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON ..	T	Physiologie de la nutrition.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie.
DODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
PISOT	T	Techniques mathématiques de la physique.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.)
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquee.
Mme TONNELAT ..	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL-PY ...	T	Biologie végétale (P.C.B.)
PANNETIER	T	Chimie générale.
BRUN	T	Mécan. des fluides I.
LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay).
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.)
Mme LELONG	T	Mathématiques II (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
J.-E. DUBOIS	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
A. MICHEL	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Énergétique générale.
ROUAULT	T	Électricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER	T	Physiologie comparée.
CAMUS	T	Physiologie végétale.
CASTAING	T	Physique II Thermo (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie.
MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON	T	Évolution des êtres organisés.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMAN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité (Orsay).
TONNELAT	T	Biologie physico-chim. (Orsay).
VILLE	T	Économétrie.
WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
DODÉ	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches physiques.
GUINOCHET	T	Biol. végét. (S.P.C.N.) (Orsay).
ROLLET	T	Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.

PROFESSEURS *(suite)*

ARNOULT	T	Électronique (Orsay)
CHAPELLE	T	Physique I (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay).
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
LUCAS	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie et physique de l'atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD.	T	Psychophysiologie.
FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay).
M. JULIA	T	Étude des moléculaires complexes.
LENDER	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay).
MAGAT	T	Physicochimie des radio-éléments.
Mlle QUINTIN	T	Électrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme
BENOIT	T	Physiol. anim. (Orsay).
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
LEMÉE	T	Écologie vég. (Orsay).
GUÉRIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
M. CHATELET	T	Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physique nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).
BERTEIN	T	Électronique (Orsay).
BOUISSIÈRES	T	Radiochimie.
Mme COUTURE	T	Thermodynamique et mécanique physique.
ELLENBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe.
FRANC	T	Biol. animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale.
STOLKOWSKI	T	Physiologie végétale.
ACHER	T	Chimie biologique.
BAUDOIN	T	Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOURREAU	T	Botanique.
D. CURIE		Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA	T	Géologie.
FRÉON	T	Chimie organique (Orsay).
HELLER	T	Physique électricité.
TORTRAT	T	Calcul des probabilités.
CAILLEUX	T	Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN		Physique.
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la physique nucléaire.
Mlle FOURCROY		Biol. végétale (S.P.C.N.).
Mme CHOQUET-BRUHAT		Mécanique analytique et mécanique céleste.
Mlle VEIL	T	Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires.
BROCHARD	T	Physique P.C.B. (Orsay).
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques I (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie phys. et Géol. dynamique.
COMOLET	T	Mécanique des fluides.
CORABŒUF	T	Physiologie animale.
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.).
J. JULLIEN		Chimie S.P.C.N. (Orsay).
MALGRANGE	T	Techn math. de la Phys.
OLIVIER		Anthropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE	T	Phys. E.N.S. (Orsay).
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay).
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay).
SAMUEL	T	Math. E.N.S. féminine.
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay).
THIRY	T	Mécanique céleste.
ABELES		Physique (S.P.C.N.).
AMAT	T	Physique (P.C.B.).
AUBOIN	T	Géologie.
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Phys. nucléaire et radioactivité (Orsay).
BOUGIS		Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
BRUHAT	T	Mathématiques (M.P.C.).
BRUNN	T	Géologie historique (Orsay).
CHABBAL	T	Physique M.G.P. (Orsay).
DEHEUVELS	T	Mathématique propé.
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay).
FURON	T	Géologie (S.P.C.N.).
Mme GANS	T	Génétique.
GENEVES		Biologie végétale (P.C.B.).
GUILBERT		Physique (C.U.S., Orléans).
HUPE	T	Pétrographie.
HOLLANDE	T	Biologie générale.
LIONS	T	Analyse numérique.
MAITTE	T	Chimie (P.C.B.).
MEYER		Physique propédeutique.
NICOLAS		Géologie appliquée.
PANIGEL		Biologie générale.
RAVIER		Pétrographie.
ROSEAU	T	Mécan. théor. des fluides.
ROUBINE	T	Électronique.
SILBER	T	Chimie (P.C.B.).
UEBERSFELD	T	Électronique.
YVON	T	Théories physiques.
HERVÉ	T	Mathématiques.
NÉRON	T	Mathémat. M.P.C. (Orsay).
Mme PECKER-WIMEL	T	Astrophysique.
BALKANSKY		Physique (M.P.C.).
LE CORRE	T	Électricité.
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay).
GOURDIN		Phys. théor. des Hautes Énergies (Orsay).
LEHMANN	T	Phys. exp. des Hautes Énergies (Orsay).
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale (P.C.B.).
BARRAUD		Physiologie cellulaire.
LIORET		Physiologie végét. (Orsay).
DARS		Géologie struc. et géol. appliquée.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation).
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle.
BLAQUIÈRE		Électronique (Orsay).
ARNOUS	T	Physique théorique.
TATIBOUET		Chimie (C.S.U., Orléans).
MALLIAVIN	T	Mathématiques propé. (Orsay).
GAUDEMAR		Chimie propé.
PEREZ Y JORBA		Phys. exp. des Hautes Énergies (Orsay).
DAVID	T	Chimie (Agrég., Orsay).
BROUSSE	T	Mécanique théorique.
ROSCH	T	Astronomie.
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math. (M.P.C.).
P. MOREL		Physique (M.P.C.).
ARSAC		Programmation.
LEFEBVRE		Chimie (M.P.C.).
CHAPEVILLE		Biochimie.
BENOIT		Physique (C.P.E.M.).
RIO		Chimie (C.P.E.M.).
JAUZEIN		Géologie (E.N.S.).
G. PRÉVOST		B.A. (C.P.E.M.).
P. FAVARD		B.A. (C.P.E.M.).
VILKAS		Chimie (C.P.E.M.).
Mlle FICINI		Chimie (C.P.E.M.).
LEQUEUX		Astronomie.
COHEN TANNOUDJI		Physique (M.P.C.).
TAVERNIER		Physique (C.P.E.M.).
Mme ROIZEN		Physique (C.P.E.M.).
M. DURAND		B.A. (S.P.C.N.).
PASCAUD		Physiologie.
Mme PETIT		B.A. (C.P.E.M.).
BROUSSE		Géologie (Orsay).
CAGNIAC		Physique agrégation (Orsay).
LEBERRE		Zoologie (Orsay).
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay).
DE GENNES		Physique des solides (Orsay).
RIOU		Physique nuclé. exp. (Orsay).
CLAUSER		Chimie biol. (Orsay).
CHEVALIER		Physiol. animale (Orsay).
JANCOVICI		Physique atomique (Orsay).
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire (Orsay).
FÉTIZON		Chimie propé. (Orsay).
CERF		Mathématiques (Orsay).

Secrétaire Général ..... R. POULLAIN

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de la Pharmacie de l'hôpital Boucicaut. Nous avons été guidé dans ces recherches par M. Harlay, Pharmacien des Hôpitaux, auquel nous exprimons ici toute notre reconnaissance, tant pour ses conseils de tous les instants que pour l'amitié qu'il a bien voulu nous témoigner.

M. le Professeur Gautier a, dès l'origine, manifesté son intérêt pour notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous remercions très vivement M. le Professeur Quelet de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver. Nous lui sommes reconnaissant, ainsi qu'à MM. les Professeurs Gautier et Rigaudy, de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de constituer le jury de cette thèse.

J. Gardent nous a prodigué au cours de notre travail avis et conseils judicieux. Nous l'en remercions et l'assurons de notre vive amitié.

M. Plat a réalisé les spectres de R. M. N. et nous a largement aidé à les interpréter. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

Les spectres infra-rouges ont été effectués par Mme Houelle dans le laboratoire de M. le Professeur Guy. Nous l'en remercions bien vivement.

Thèse de Paris, 1965

Pharmacie de l'Hopital Boucicaut
(M. Harlay, Pharmacien des Hôpitaux de Paris)
78, rue de la Convention, Paris 15e

et

Laboratoire de Chimie Organique
(Professeur Gautier)
de la Faculté de Pharmacie de Paris
4, avenue de l'Observatoire, Paris 6e

DES BENZYL-1 ISOQUINOLÉINES AUX PHÉNYL-1 BENZAZÉPINES-3 ET A L'OXO-8 PHÉNYL-13 BERBINE

Par

Michel HAMON

INTRODUCTION

La 1-H tétrahydro-1.2.4.5 benzazépine-3 et son dérivé 1-H oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 sont les premiers composés connus comportant le cycle benzazépinique portant l'azote en position -3.

En effet, plusieurs synthèses ont été proposées pour les obtenir.

Dès 1925, J. Von Braun et H. Reich, en déshydratant l'acide ortho-aminoéthyl phénylacétique, obtenaient sa lactame qui n'est autre que la 1-H oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (4) *qu'ensuite ils réduisirent en 1-H tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3* (5).

D'autres voies d'obtention furent ensuite proposées pour le dérivé oxygéné : I. L. Knunyants et B. P. Fabrichnyi l'ont obtenu par transposition de Beckmann du paratoluène sulfonate de l'oxime de β-tétralone (20) *et J. O. Halford et B. Weissmann par pyrolyse de l'orthophénylène diacétamide conduisant à la cyclisation en orthophénylène-diacétimide puis par réduction successivement aux deux composés mentionnés ci-dessus* (18).

Ensuite P. Von Ruggli et A. Staub ont pu, sans passer par la 1-H oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 obtenir la 1-H tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 par hydrogénation à haute pression de l'orthophénylène-diacétonitrile (28).

Mais si les synthèses de 1-H tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 sont relativement nombreuses, il n'en est pas de même pour les benzazépines-3 dihydrogénées ou totalement insaturées, qui sont très rares.

K. Dimroth et H. Freyschlag (11), *puis F. Dallacker, K. W. Glombitza et M. Lipp* (9) *ont obtenu les esters diméthyliques d'acides N-méthyl benzazépine-3 dicarboxyliques-2.4, en faisant agir sur des orthophtalaldéhydes l'ester diméthylique de l'acide méthyliminodiacétique.*

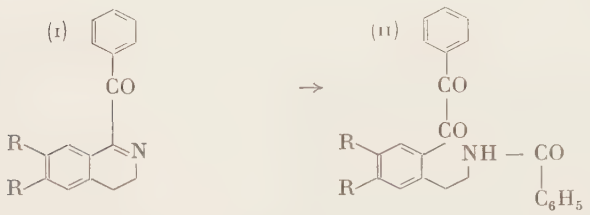
Les synthèses de benzazépines substituées en 1 sont également rares et l'on ne peut citer à notre connaissance que la 1-H diphényl-1.1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 obtenue par P. A. Petyunin, par cyclisation déshydratante de l'amide diphénylacétique de la β-phényléthylamine et trois composés phénylés en 1 obtenus par J. Chazerain (8).

Ce dernier a montré qu'il était possible de passer des benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines aux phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3.

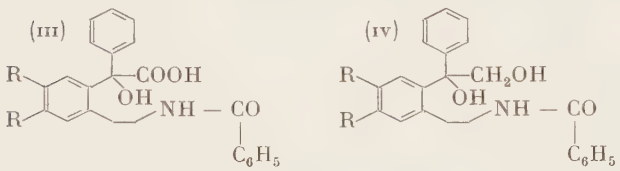
Cet accroissement de cycle est obtenu en faisant intervenir une réaction de transposition pinacolique de type benzilique.

La benzoyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine (I) *traitée par le chlorure de benzoyle en présence d'un alcali, donne le benzoylaminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 benzile* (II). *Celui-ci par transposition benzilique est transformé en acide benzilique correspondant* (III).

A partir de cet acide, trois composés nouveaux avaient été décrits.



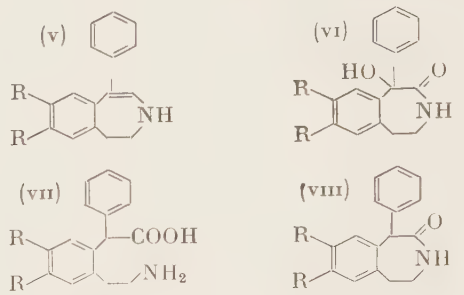
$R = OC_2H_5$



1. *La* 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (V) *fut obtenue à partir du glycol primaire tertiaire* (IV) *venant de la réduction de l'acide benzilique. Ce glycol après débenzoylation, subit une transposition pinacolique conduisant directement au produit cherché.*

2. *La* 1-H phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (VI) *venait de la lactamisation de l'acide benzilique aminé obtenu par débenzoylation de l'acide* (III).

3. *Enfin*, la 1-H phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (VIII) *a été obtenue d'une façon similaire à partir de l'acide* β*-aminoéthyl-2 diphényl-acétique* (VII) *issu de l'acide benzilique correspondant, dont la fonction alcool tertiaire avait au préalable été réduite.*



En utilisant les mêmes matières premières, c'est-à-dire les benzoyl-1 dihydroisoquinoléines, nous sommes parvenu par une voie différente aux phényl-1 dihydro benzazépines-3 par le jeu d'une autre transposition pinacolique de type hydrobenzoïnique.

Sans entrer dans les détails, disons cependant tout de suite que la réaction n'est pas simple. Dans le milieu réactionnel lui-même, la dihydrobenzazépine est susceptible de subir un raccourcissement de cycle par l'effet d'un réarrangement rétropinacolique, ce qui conduit à des dérivés de l'isoquinoléine.

Par ailleurs, l'accès aux phényl-1 oxo-2 benzazépines-3 a été grandement facilité grâce à la cyclisation directe des amides mandéliques de phényléthylamines.

Enfin l'hydrogénation des phényl-1 dihydrobenzazépines, comme celle des phényl-1 oxo-2 tétrahydrobenzazépines a permis d'aboutir aux tétrahydrobenzazépines correspondantes.

Et la déshydrogénation des phényl-1 benzoyl-3 dihydrobenzazépines nous a conduit à des dérivés complètement insaturés.

Pour ces études, deux séries ont été envisagées. Celle de la diéthoxy-3.4 β*-phényléthylamine qui a été à la base d'une série de travaux antérieurs (P. Lepape, J. Gardent, J. Chazerain) et celle de la* β*-phényléthylamine dont on ne connaissait jusqu'alors parmi les dérivés susceptibles de retenir notre attention que la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine* (7).

Chemin faisant, nous avons été amené à préparer et décrire dans cette seconde série des composés nouveaux dont les homologues diéthoxylés avaient déjà été préparés. Ceci nous a permis, soit d'atteindre le but cherché, soit d'aider à l'élaboration de la structure d'autres corps issus également des réactions envisagées et résultant d'un raccourcissement de cycle par l'effet d'un réarrangement rétropinacolique d'un type particulier.

CHAPITRE PREMIER

PASSAGE DES BENZOYL-1 DIHYDRO-3.4 ISOQUINOLÉINES AUX 3-H PHÉNYL-1 DIHYDRO-4.5 BENZAZÉPINES-3

Préparation des benzoylaminoéthyl-2 benziles

J. Chazerain a décrit dans sa thèse les moyens d'obtention de la benzoyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine : soit par déshydrogénation spontanée à l'air de la tétrahydroisoquinoléine correspondante, soit plus facilement par oxydation de la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine en solution toluénique par barbotage d'oxygène. On sait en effet que le groupement méthylénique des benzyl-1 dihydroisoquinoléines est aisément oxydé en groupement carbonyle au simple contact de l'air.

Il traite ensuite cette benzoyldihydroisoquinoléine par le chlorure de benzoyle en présence de soude. Cette benzoylation, provoquant l'ouverture du cycle azoté en 1-2 conduit ainsi à une dicétone α : le benzoylaminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 benzile (II).

Dans la série non substituée en 6.7, seule était décrite la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (IX). Cette base est préparée de façon classique par cyclisation de l'amide phénylacétique de la β-phényléthylamine. Mais l'absence en 3 d'un substituant donneur d'électrons rend cette cyclisation assez difficile.

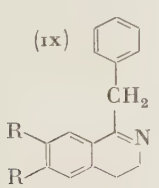
Il est nécessaire d'opérer :

— soit par chauffage avec l'anhydride phosphorique dans la tétraline à l'ébullition selon la méthode de E. Späth, F. Berger et W. Kuntara (31),

— soit avec un meilleur rendement par action de l'acide polyphosphorique à 81 p. 100 d'anhydride, vers 200° comme l'indiquent J. G. Cannon et G. L. Webster (7).

L'amide lui-même est obtenu avec un excellent rendement par chauffage de l'acide phénylacétique et de la β-phényléthylamine dans le xylène à l'ébullition, l'eau étant éliminée par un séparateur.

(IX)



Série non substituée : R = H.

Série diéthoxylée : $R = OC_2H_5$.

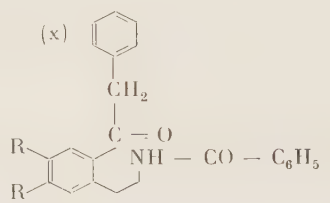
L'oxydation de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine se fait dans des conditions voisines de celles utilisées par J. Chazerain dans le cas de la base diéthoxylée, c'est-à-dire par barbotage d'oxygène dans la solution toluénique de base. Toutefois, il est nécessaire dans ce cas d'élever la température vers 60° pour obtenir un meilleur rendement; la réaction trop lente à la température ordinaire risquant en effet d'être incomplète.

La benzoylation de cette base ouvre le cycle azoté et conduit dans les mêmes conditions que dans la série diéthoxylée au benzoylaminoéthyl-2 benzile (II).

Outre la benzoylation de la benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine conduisant au benzile, nous avons été amené à étudier la benzoylation de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine. Dans la série diéthoxylée, en s'appuyant sur les travaux de A. Brossi, J. Wursch et O. Schnider (6) d'une part et de J. Gardent (16) d'autre part, J. Chazerain a montré qu'en présence de soude le chlorure de benzoyle produit l'ouverture du cycle azoté avec création d'une fonction cétone et d'une fonction amine primaire benzoylée (X). Au contraire, si l'acylation est effectuée au sein de la pyridine, il se forme une benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XI).

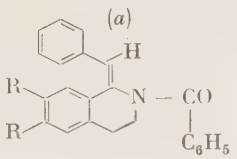
Nous avons pu vérifier la réalité de ces deux modes de réaction dans le cas de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine. Mais en outre, dans la pyridine, en faisant varier les conditions opératoires et notamment la température, nous avons obtenu deux composés possédant le même point de fusion, mais dont le mélange provoque une nette dépression du point de fusion. Ils possèdent des spectres infra-rouges voisins, mais non superposables.

(X)

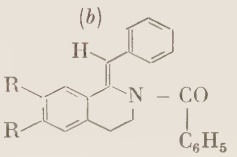


(XI)

(*a*)



(*b*)



Nous avons pensé qu'il pouvait s'agir de deux isomères cis-trans (XI *a* et *b*).

En étudiant le spectre de résonance magnétique nucléaire du composé (*a*) dans le deutérochloroforme, on peut observer, entre autre, un singulet dont le déplacement chimique est de δ = 6,05 p. p. m. Ceci indique donc un proton isolé puisque dépourvu de tout cou-

plage spin-spin et porté par un carbone éthylénique étant donné la valeur de δ entre 4 et 7,2 p. p. m.

Dans le spectre du deuxième composé (*b*), on observe aussi ce singulet mais à $\delta = 6{,}60$ p. p. m.

La différence de ces déplacements chimiques est la même que celle qui existe entre le cis-stilbène : $\delta = 6{,}55$ p. p. m. et le trans-stilbène : $\delta = 7{,}10$ p. p. m., dont nous retrouvons le squelette dans les molécules étudiées (32).

En outre, l'étude du spectre ultra-violet fait apparaître pour (*a*) un maximum vers 253 mμ, $\varepsilon_m = 9\,100$ suivi d'une diminution lente de l'absorption jusqu'à 297 mμ, $\varepsilon_m = 7\,200$ sans autre maximum net. A cette longueur d'onde l'absorption décroît brusquement jusqu'à s'annuler vers 350 mμ.

Au contraire, le spectre de (*b*) fait apparaître un premier maximum à 25 mμ, $\varepsilon_m = 168\,400$, puis un second net à 299 mμ, $\varepsilon_m = 14\,800$, ce qui est comparable aux spectres des cis- et trans-stilbènes (1). Celui du cis-stilbène présente un maximum très important à 224 mμ, $\varepsilon_m = 24\,400$, puis un autre maximum plus faible à 280 mμ, $\varepsilon_m = 10\,450$. Le spectre du trans-stilbène présente deux maximums très nets à 228 mμ, $\varepsilon_m = 16\,400$ et à 295 mμ, $\varepsilon_m = 29\,000$.

Outre cette étude spectrale, nous avons effectué quelques réactions chimiques qui confirment cette hypothèse.

Par action de l'éthanol chlorhydrique selon les modalités indiquées par J. Gardent (17), ils donnent tous deux le dérivé N-benzoylé — forme ouverte — (x). Mais seul le composé (*a*) donne par action du chlorhydrate d'hydroxylamine dans la pyridine une oxime identique à celle de (x) tandis que (*b*) ne donne pas ce composé. Ce qui permet de penser que dans ce dernier cas, un empêchement stérique peut jouer.

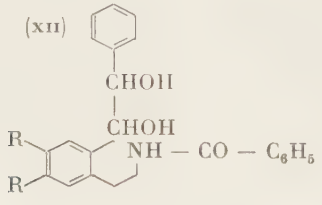
Nous pensons donc, pour toutes ces raisons, pouvoir attribuer à (*a*) la structure cis (XI *a*) et à (*b*) la structure trans (XI *b*).

Préparation des benzoyl β-aminoéthyl-2 hydrobenzoïnes

Pour passer aux hydrobenzoïnes, nous avons utilisé l'hydrogénation par l'hydroborure de potassium que nous avons fait agir sur les solutions éthanoliques de l'un et l'autre benziles.

On obtient dans ces conditions la benzoyl-aminoéthyl-2 hydrobenzoïne et son homologue diéthoxylé-4.5 (XII).

(XII)



Il faut noter à ce propos que l'hydrogénation de cette dicétone α doit conduire à l'obtention d'un mélange de diastéréoisomères que nous n'avons pas cherché à isoler.

Cependant, si dans la série diéthoxylée, on obtient l'hydrobenzoïne cristallisée avec un excellent rendement, dans le cas où il n'y a plus ces deux substituants, nous n'avons pu obtenir une hydrobenzoïne cristallisée qu'avec un rendement d'environ 20 p. 100. Le reste, se présentant sous la forme de résine, se comporte cependant dans les réactions de façon absolument identique aux cristaux.

Obtention des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3

Le but cherché étant la transposition pinacolique des hydrobenzoïnes, nous avons étudié l'action de l'acide phosphorique à 85 p. 100 à une température de l'ordre de 37°.

Nous avons en effet observé qu'au contact de cet acide à température ordinaire, les cristaux de diéthoxy-hydrobenzoïne entrent peu à peu en solution, puis, qu'au bout d'un certain temps, un composé nouveau cristallise. Cette transformation est facilitée par une légère élévation de la température.

Pour interpréter celle-ci, nous pouvions prévoir trois types de réactions.

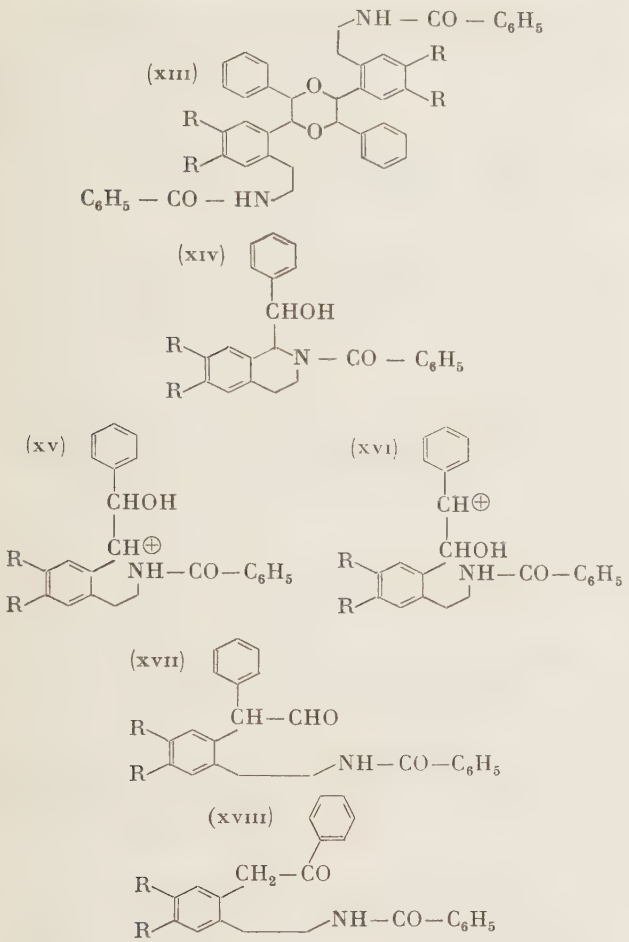
1° Une simple déshydratation bimoléculaire aboutissant à la formation d'un dioxanne substitué (XIII).

2° Une déshydratation intramoléculaire simple, par fermeture du cycle azoté et formation d'une α-hydroxy-benzyltétrahydroisoquinoléine (XIV).

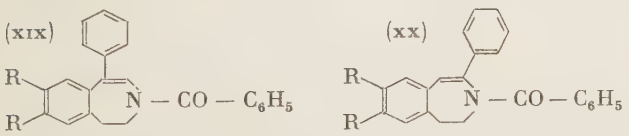
3° Une déshydratation intramoléculaire mais par transposition pinacolique de l'hydrobenzoïne.

Dans ce dernier cas, la transposition pouvait conduire selon la formation de l'un ou de l'autre des carbocations (XV) et (XVI) et la migration d'un hydrogène, du noyau phényle ou du noyau benzoylaminoéthyl-2 phényle, soit à un aldéhyde (XVII), soit à deux cétones (XVIII) ou (X).

Le problème se posait donc de savoir si ceux-ci restaient libres ou s'ils pouvaient entrer en réaction avec la fonction amide voisine, au moins dans le cas de (XVII) et (XVIII), puisque dans celui de (X) il s'agit du dérivé N-benzoylé — forme ouverte — de benzyl-1 dihydroisoquinoléine déjà étudié. Nous pouvions donc envisager la possibilité après élimination d'une deuxième molécule d'eau, de la formation d'une N-benzoyl-

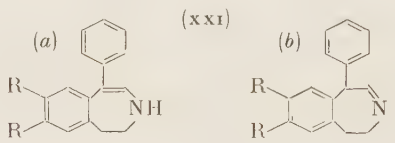


phényl-1 ou phényl-2 dihydro-4.5 benzazépine-3 (XIX ou XX).



L'absence d'oximation et les caractéristiques du spectre infra-rouge du composé obtenu nous ont fait éliminer la possibilité d'une fonction carbonylée. Un simple point de fusion mélangé avec le dérivé benzoylé — forme ouverte — de benzyl-1 dihydroisoquinoléine a montré une nette dépression excluant ainsi cette hypothèse ; et surtout les résultats analytiques confirmant l'élimination de deux molécules d'eau, nous amenaient à penser à la formation d'une phényl benzazépine benzoylée à l'azote.

Dans le cas de la série diéthoxylée, la débenzoylation par la potasse éthanolique nous a permis d'obtenir une base identique à un échantillon authentique de phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 préparée par J. Chazerain. Ce dernier avait proposé pour cette base deux formules possibles, étant donné le mode de formation (XXI *a* et *b*).



L'existence d'un dérivé benzoylé à l'azote est en faveur de la position 1-2 de la double liaison, seule possible dans ce cas.

Cette position est en outre confirmée par des méthodes physiques : le spectre infra-rouge permet pour la base diéthoxylée d'observer à 3 370 cm la présence d'une bande due à la vibration du groupe N — H. L'étude du spectre ultra-violet dans les deux séries permet d'observer des maximums voisins de 245 à 257 mμ, $13\ 750 < \varepsilon_m < 17\ 600$ et de 300 à 310 mμ, $14\ 100 < \varepsilon_m < 16\ 200$ tant pour les dérivés benzoylés que pour les bases.

La similitude de ces maximums pour les deux dérivés benzoylés et pour les bases permet de conclure que la double liaison se trouve située en même position dans ces deux types de composés, c'est-à-dire obligatoirement en 1-2. Les maximums observés semblent pouvoir être rapportés à la conjugaison d'une double liaison avec deux noyaux aromatiques.

Enfin, le spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé benzoylé de la série non substituée a été étudié.

Il montre d'une part deux triplets dont les déplacements chimiques sont $\delta = 3{,}10$ p. p. m. et $\delta = 4{,}30$ p. p. m. qui révèlent la présence des deux groupements méthyléniques voisins en 4.5 et d'autre part un singulet à $\delta = 6{,}80$ p. p. m. indiquant la présence dans la molécule d'un proton isolé dépourvu de tout couplage et porté par un carbone éthylénique ; cet hydrogène est donc porté par le carbone 2. Ce dernier point est en accord avec la formule proposée.

Partie expérimentale

Benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (1)

Après dissolution de 12,8 g de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (0,05 M) dans l'eau, on alcalinise par la soude et extrait la base huileuse, par 150 cm³ de toluène.

La solution toluénique ainsi obtenue, placée dans un flacon laveur à plaque de verre fritté, est traversée par un courant de fines bulles d'oxygène.

Pour accélérer l'oxydation, le flacon laveur est placé dans un bain-marie à 60° et muni d'un réfrigérant pour éviter l'évaporation du solvant.

Le barbotage est maintenu pendant 48 heures, dont deux fois 8 heures environ au bain-marie pendant les journées et 32 heures à la température du laboratoire.

La pression d'oxygène est réglée de façon à assurer une dispersion suffisante tout en maintenant un faible débit.

La base étant apparemment huileuse, le chlorhydrate a été directement préparé par barbotage dans la solution toluénique, de gaz chlorhydrique sec. Un produit pâteux précipite. Il est séparé par filtration et lavé à l'éther.

Après dessiccation sous vide, ce chlorhydrate brut est recristallisé par mise en solution dans le méthanol et précipitation par l'éther (rendement = 75 p. 100).

Chlorhydrate de benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine : cristaux blanc jaunâtre, solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, insolubles dans l'éther. F = 128°-132°.

Anal. : Calc. p. 100 : Cl, 13,07. — Tr. : Cl, 12,95.

N-benzoyl β-aminoéthyl-2 benzile (II)

Ce produit est préparé par benzoylation de la benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine. Il est possible pour cela de partir du chlorhydrate de cette base qui est dissous dans l'eau. De cette solution aqueuse, la base est précipitée par la soude et extraite par du benzène. C'est cette solution benzénique qui sera utilisée pour la benzoylation proprement dite. Mais il est plus commode, et c'est le mode opératoire que nous avons le plus couramment utilisé, de soumettre à la benzoylation la solution toluénique brute provenant de l'oxydation par l'oxygène de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine.

Dans l'un et l'autre cas la solution de la base (0,05 M) dans l'hydrocarbure (benzène ou toluène) est placée dans une fiole avec 200 cm³ de soude normale et 16 cm³ de chlorure de benzoyle (excès) et on agite sur agitateur à secousse durant une heure.

La phase organique est alors décantée, lavée à l'eau puis à l'acide chlorhydrique N (pour éliminer la base n'ayant éventuellement pas réagi) puis à nouveau à l'eau.

Après évaporation partielle sous vide, la solution est abandonnée à la température ordinaire. La cristallisation est complète en 12 heures. Les cristaux sont alors séparés par filtration et lavés à l'éther de préférence au solvant de cristallisation (benzène ou toluène) étant donné leur trop grand pouvoir solvant.

Une évaporation totale des eaux mères suivie d'une reprise par l'éther permet l'obtention d'un deuxième jet.

(Rendement 73 p. 100 à partir du chlorhydrate de benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine).

Cristaux feutrés incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'éther, très solubles dans le benzène. F = 114°.

Anal. : $C_{23}H_{19}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 77,31 ; H, 5,32 ; O, 13,45 ; N, 3,92. — Tr. : C, 77,33 ; H, 5,49 ; O, 13,59 ; N, 3,99.

N-benzoyl β-aminoéthyl-2 désoxybenzoïne (X) (N-benzoyl β-aminoéthyl-2′ phényl-1) phényl-2 éthanone-1

1,30 g de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (0,05 M) sont dissous dans 20 cm³ d'eau et additionnés de 30 cm³ de soude 2 N et de 1,50 cm³ de chlorure de benzoyle. Une vive agitation est mise en œuvre pendant 1,30 heure. Après ce temps se sépare une gomme qui cristallise par reprise dans l'éthanol à 90°.

Rendement = 80 p. 100 ; cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène. F = 115°.

Anal. : $C_{23}H_{21}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 80,47 ; H, 6,12 ; O, 9,33 ; N, 4,08. — Tr. : C, 80,22 ; H, 6,03 ; O, 9,63 ; N, 4,20.

Benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines formes cis et trans (XI)

A) **Forme cis.** — Dans une fiole sont mis en solution 1,30 g de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (0,005 M) dans 20 cm³ d'eau. Après alcalinisation par la soude, le précipité obtenu est extrait à l'éther.

La solution éthérée est évaporée et le résidu sec de base obtenu est dissous dans 7 cm³ de pyridine redistillée sur potasse. A cette solution est ajouté 1,50 cm³ de chlorure de benzoyle. Après mélange apparaît une cristallisation de chlorhydrate de pyridine qui ne gêne en rien l'opération. Le flacon bouché est abandonné 2 à 3 heures à la température du laboratoire.

B) **Forme trans.** — 1,30 g de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine sont mis en solution dans 25 cm³ de pyridine redistillée sur potasse. Après addition de 5 cm³ de chlorure de benzoyle, la fiole munie d'un réfrigérant à air est portée au bain-marie bouillant pendant 30 minutes.

Dans les deux cas, après la fin de l'opération, on dilue avec précaution par l'eau pour obtenir la précipitation du dérivé benzoylé sans souillure trop importante ; une recristallisation dans l'alcool éthylique à 90° permet d'obtenir dans les deux cas des cristaux incolores insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, le benzène, le chloroforme. Pour les deux : F = 157°, mais F mélangé donne une nette dépression.

Anal. : $C_{23}H_{19}ON$: Calc. p. 100 : C, 84,92 ; H, 5,85 ; O, 4,92 ; N, 4,31. — Tr. forme cis : C, 84,85 ; H, 5,90 ; O, 5,23 ; N, 4,60. Forme trans : C, 84,82 ; H, 5,86 ; O, 4,92 ; N, 4,97.

Passage des benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines cis et trans à la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 désoxybenzoïne

Dans une fiole conique 0,30 g de benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (forme cis ou forme trans) sont dissous dans un mélange de 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 4,5 cm³ d'éthanol à 90°. La fiole munie d'un réfrigérant est portée à l'ébullition pendant 1,30 heure. Après refroidissement, des cristaux apparaissent. F = 115°. F mélangé avec la benzoylaminoéthyl-2 β-désoxybenzoïne=115°.

Oximation de la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 désoxybenzoïne et de la cis benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine

Dans une fiole conique 0,30 g de benzoylaminoéthyl-2 β-désoxybenzoïne ou de cis-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine sont dissous dans environ 10 cm³ de pyridine et additionné de 0,60 g de chlorhydrate d'hydroxylamine.

La fiole munie d'un réfrigérant est portée au bain-marie bouillant pendant 3 heures.

Après refroidissement et dilution aqueuse, un produit incolore cristallise, insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et l'éthanol à 90° qui sont l'un et l'autre de bons solvants de recristallisation. N-benzoyl β-aminoéthyl-2 désoxybenzoïnoxime, F = 199°.

Anal. : $C_{23}H_{22}O_2N_2$: Calc. p. 100 : C, 77,10 ; H, 6,14 ; O, 8,94 ; N, 7,82. — Tr. : C, 77,12 ; H, 6,16 ; O, 8,95 ; N, 7,78.

Dans les mêmes conditions, le trans-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine ne donne pas cette oxime.

N-benzoyl β-aminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 hydrobenzoïne (XII)

Après dissolution de 4,5 g de benzoyl aminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 benzile dans 60 cm³ d'éthanol à 90°, 1,80 g d'hydroborure de potassium sont ajoutés doucement et la fiole est maintenue à 40° environ pendant 24 heures en agitant de temps en temps. Elle est ensuite portée au bain-marie bouillant quelques minutes pour terminer la réaction.

Après dilution par 5 à 7 cm³ d'eau distillée, l'addition d'acide chlorhydrique concentré goutte à goutte jusqu'à réaction acide au papier de tournesol, produit un abondant dégagement gazeux d'hydrogène. Après cessation de ce dégagement, une large dilution jusqu'à trouble persistant permet d'obtenir en quelques heures des cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans les alcools méthylique et éthylique qui permettent une recristallisation aisée. Le rendement est de 67 p. 100. F = 169°-170°.

Anal. : $C_{27}H_{31}O_5N$: Calc. p. 100 : C, 72,18 ; H, 6,90 ; O, 17,81 ; N, 3,11. Tr. : C, 72,10 ; H, 6,71 ; O, 17,75 ; N, 3,12.

N-benzoyl β-aminoéthyl-2 hydrobenzoïne (XII)

3,60 g de benzoylaminoéthyl-2 benzile sont dissous dans 60 cm³ d'éthanol à 90°, puis doucement 1,80 g d'hydroborure de potassium sont introduits dans la fiole de réaction et on opère ensuite exactement comme pour l'homologue diéthoxylé. Mais la dilution par l'eau jusqu'à trouble persistant ne permet pas d'obtenir une cristallisation.

Il est nécessaire d'évaporer l'alcool au bain-marie. Dans ces conditions une masse résineuse précipite, très soluble dans les alcools méthylique et éthylique, peu soluble dans l'éther.

Après reprise par l'éthanol ou le méthanol et dilution prudente par quelques gouttes d'eau jusqu'à très léger trouble, on obtient lentement la cristallisation d'environ 0,70 g d'un produit incolore ayant les mêmes solubilités que la masse résineuse précédemment obtenue Le rendement en produit cristallisé ne dépasse pas 20 p. 100 malgré de nombreux essais pour l'améliorer. F = 176°.

Anal. : $C_{23}H_{23}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 76,45 ; H, 6,37 ; O, 13,30 ; N, 3,88. — Tr. : C, 76,32 ; H, 6,60 ; O, 13,26 ; N, 4,09.

3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (XIX)

Dans une fiole d'Erlenmeyer sont introduites 4,50 g de benzoylaminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 hydrobenzoïne et 20 à 25 cm³ d'acide phosphorique à 85 p. 100. On porte à une température de l'ordre de 35° à 40°.

Au contact de l'acide, les cristaux d'hydrobenzoïne s'altèrent rapidement, se liquéfient en quelque sorte en une pâte jaunâtre, visqueuse, se dissolvant en partie dans le réactif. Cette transformation est accélérée par des agitations fréquentes à l'aide d'une baguette de verre.

Puis on observe à nouveau un trouble et le milieu abandonne un produit qui lentement s'organise en une masse cristalline incolore surnageant l'acide phosphorique.

Cette transformation demande environ 24 heures. Après ce temps, une légère dilution par l'eau pour faciliter la filtration permet de séparer les cristaux sur un creuset en verre fritté. On lave abondamment à l'eau pour éliminer toute trace d'acide phosphorique. Rendement : 89 p. 100.

Des eaux mères on peut précipiter par alcalinisation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (voir chapitre III).

Après séchage, le produit est recristallisé soit dans le méthanol, où il a l'inconvénient d'être très soluble, soit dans le cyclohexane. On obtient alors des cristaux incolores, très solubles dans les alcools, le benzène et l'éther, peu solubles dans le cyclohexane, insolubles dans l'eau. F = 98°.

Anal. : $C_{27}H_{27}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 78,45 ; H, 6,54 ; O, 11,62 ; N, 3,39. — Tr. : C, 78,77 ; H, 6,41 ; O, 11,76 ; N, 3,57.

Spectre d'absorption ultra violet en solution chloroformique 2 maximums : $\lambda = 258$ mμ, $\varepsilon_m = 17\,600$ et $\lambda = 310$ mμ, $\varepsilon_m = 14\,100$.

3-H phényl1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (XIX)

3,60 g de benzoylaminoéthyl-2 hydrobenzoïne (soit cristallisée, soit amorphe) sont introduits dans une fiole avec 30 cm³ d'acide phosphorique à 85 p. 100 et une quantité suffisante d'éther pour obtenir la dissolution du produit (environ 15 à 20 cm³). On porte à une température de l'ordre de 35° à 40°, après avoir bouché le flacon.

Après 48 heures une large dilution à l'eau permet de séparer la couche éthérée. On extrait alors la couche phosphorique par 20 à 30 cm³ d'éther. Les solutions éthérées, évaporées doucement, laissent déposer des cristaux. Rendement : 80 p. 100.

Une recristallisation dans le méthanol à 5 p. 100 d'eau permet l'obtention de cristaux légèrement colorés en jaune, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther et le cyclohexane, très solubles dans les alcools méthylique et éthylique. F = 115°.

Anal. : $C_{23}H_{19}ON$: Calc. p. 100 : C, 84,92 ; H, 5,85 ; O, 4,92 ; N, 4,31. — Tr. p. 100 : C, 84,82 ; H, 5,85 ; O, 5,19 ; N, 4,37.

Spectre d'absorption ultraviolet en solution chloroformique : maximums à $\lambda = 245$ mμ, $\varepsilon_m = 13\,750$ et $\lambda = 298$ mμ, $\varepsilon_m = 16\,200$.

3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (XXI a)

On prépare dans une fiole, une solution de 3 g de pastilles de potasse dans 20 cm³ d'éthanol à 96°. Après dissolution sont introduits 2 g de phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 et l'on porte à l'ébullition la fiole munie d'un réfrigérant pendant 20 à 30 minutes au maximum. Peu à peu un précipité de benzoate de potassium apparaît. Après ce temps, la fiole bouchée est laissée à refroidir. Des cristaux se forment lentement. Après deux heures, on filtre et lave avec une très petite quantité d'alcool à 95° froid, puis abondamment à l'eau pour éliminer le benzoate de potassium. Rendement : 84 p. 100.

La recristallisation dans le méthanol ou l'éthanol à 90° permet d'obtenir des cristaux jaunes identiques à ceux décrits par J. Chazerain. F et F mélangé=148°. Spectre d'absorption ultra-violet en solution chloroformique : maximums à $\lambda = 248$ mμ, $\varepsilon_m = 13\,800$ et $\lambda = 300$ mμ, $\varepsilon_m = 16\,200$. Acidimétrie en milieu non aqueux. P. M. calculé : 309, trouvé : 311.

3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine (XXI a)

On dissout 1,5 g de pastilles de potasse dans 10 cm³ de méthanol en chauffant dans une fiole munie d'un réfrigérant, puis on introduit dans la fiole 0,60 g (0,002 M) de phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3. On porte à l'ébullition 30 minutes, on bouche. Par refroidissement la cristallisation se produit. On filtre rapidement et on lave à l'eau pour éliminer le benzoate de potassium. On obtient des cristaux incolores, jaunissant très rapidement à l'air. Rendement : 71 p. 100.

Après recristallisation dans le méthanol, on obtient des cristaux incolores, altérables très rapidement à l'air et ne pouvant être conservés qu'en ampoule scellée sous vide. Ils sont insolubles dans l'eau, très solubles dans l'éthanol, le benzène et le chloroforme, solubles dans le méthanol et l'éther. F = 94°.

Anal. : $C_{16}H_{15}N$: Calc. p. 100 : C, 86,88 ; H, 6,79 ; N, 6,33. — Tr. : C, 86,97 ; H, 7,34 ; N, 6,21.

Spectre d'absorption ultra violet en solution chloroformique : maximums à $\lambda = 241$ mμ et $\lambda = 300$ mμ.

Étant donné l'altérabilité, les coefficients d'absorption moléculaires n'ont pas pu être déterminés.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS DES 3-H PHÉNYL-1 DIHYDRO-4.5 BENZAZÉPINES-3 ET DE LEURS DÉRIVÉS BENZOYLÉS NE MODIFIANT PAS LE CYCLE HEPTAGONAL

Basicité des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3

L'existence des dérivés benzoylés qui sont leurs précurseurs, laisse prévoir une certaine basicité de ces substances. En effet, J. Chazerain, dans le cas de la 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3, a observé que ce produit était soluble dans l'acide chlorhydrique normal à chaud. En outre, il a obtenu un chlorhydrate cristallisé, mais seulement par bar-

botage d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution méthanolique du produit étudié. Mais la mise en solution aqueuse entraîne l'hydrolyse du chlorhydrate avec libération de la base.

La faiblesse du pouvoir basique des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3 est à rapprocher de celle de l'iminodibenzyle ou dibenzodihydroazépine, étudiée par R. Reynaud et P. Rumpf (26).

Notons cependant que la base peut être dosée en solution dans l'acide acétique par titrimétrie non aqueuse à l'aide d'acide perchlorique en présence d'α-naphtolbenzoïne comme indicateur.

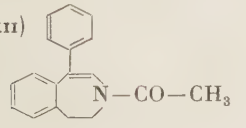
Acylation

Nous avons étudié l'acylation de la 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3, plus facile à manipuler que son homologue non substitué.

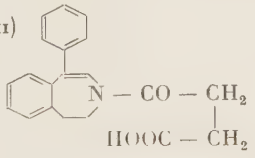
Nous avons obtenu facilement par action de l'anhydride acétique un dérivé acétylé (XXII) et par celle du chlorure de benzoyle le dérivé benzoylé déjà connu comme dernière étape dans la préparation de cette base (XIX).

Par ailleurs, nous avons préparé, par action de l'anhydride succinique, l'hémisuccinamide (XXIII) qui, par son radical acide, permet d'obtenir aisément des sels solubles dans l'eau.

(XXII)



(XXIII)



Hydrogénation : passage aux 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3

Nous avons essayé divers modes d'hydrogénation tant sur les bases elles-mêmes que sur leurs dérivés benzoylés.

Dans le cas de ces derniers, nous avons opéré dans la série non substituée, en utilisant successivement la réduction par le sodium et l'alcool, la réduction par un couple zinc-étain-nickel en présence d'acide chlorhydrique et enfin l'hydrogénation catalytique.

Avec aucune de ces méthodes nous n'avons réussi à isoler le produit neutre cristallisé.

Cependant, au cours de la réduction par le sodium et l'alcool, comme par le couple en milieu chlorhydrique, nous avons obtenu à côté d'acide benzoïque provenant d'une hydrolyse partielle, une base liquide, insoluble dans l'eau, donnant un chlorhydrate cristallisé.

L'hydrogénation catalytique sous une pression voisine de la pression atmosphérique, d'une solution méthanolique de dérivé benzoylé, en présence de charbon palladié à 5 p. 100 comme catlayseur ne nous a conduit à aucun résultat. Pour obtenir une hydrogénation totale, nous avons dû utiliser, dans les mêmes conditions de pression, une solution acétique avec comme catalyseur, soit le platine d'Adams qui permet une réduction rapide mais ne s'arrêtant pas à l'hydrogénation de la double liaison en 1-2, soit le charbon palladié donnant une hydrogénation plus lente mais plus sélective.

Dans le cas des bases, les méthodes chimiques nous ont permis d'obtenir des résultats très satisfaisants.

J. Chazerain avait montré que l'hydroborure de potassium était sans action sur la 3-H phényl-1-diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3.

Nous avons eu recours tour à tour à la réduction par le zinc amalgamé, par le couple zinc-étain-nickel et enfin par le sodium et l'alcool.

C'est la seconde méthode que nous avons choisie pour réduire la base non substituée, parce que plus rapide et tout aussi efficace que la première. Mais en raison de sa fragilité et de son altération rapide, nous avons préparé la base extemporanément par hydrolyse, à l'aide de potasse éthanolique, de son dérivé benzoylé.

Sans chercher à l'isoler, nous avons fait agir le couple dans le milieu préalablement acidifié par l'acide chlorhydrique.

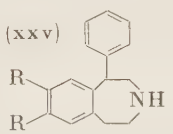
Dans ces conditions, nous avons isolé le chlorhydrate de la base liquide déjà obtenue dans le traitement du dérivé benzoylé, mais cette fois avec un bon rendement (XXV).

La base diéthoxylée se présente également sous forme liquide, son chlorhydrate cristallise aisément.

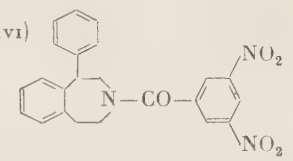
La basicité des tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines est nettement plus grande que celle des dihydro-4.5 benzazépines correspondantes. Elle a d'ailleurs été signalée par R. Reynaud et P. Rumpf (26) pour la 1-H tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-1.

Pour notre part, nous avons pu observer que les chlorhydrates de 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3 étaient solubles dans l'eau sans hydrolyse apparente contrairement à ce que nous avons signalé ci-dessus dans le cas des bases dihydrogénées.

(XXV)



(XXVI)



L'acylation de ces bases ne présente aucune difficulté.

Mais si le chlorure de benzoyle a conduit dans le cas de la 1-H phényl-1 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 à un dérivé benzoylé cristallisé, il n'en a pas été de même dans la série non substituée. D'ailleurs, il est à noter qu'après hydrogénation catalytique, signalée précédemment, nous n'avions pu obtenir de produit cristallisé.

Par contre, nous avons obtenu un dérivé dinitro-3.5 benzoylé cristallisé par l'action du chlorure d'acide correspondant (XXVI).

Déshydrogénation : passage aux 3-H phényl-1 benzazépines-3

A notre connaissance, les essais de déshydrogénation du cycle azépinique se sont jusqu'alors soldés par des échecs :

J. Von Braun et B. Bartsch (3) après avoir obtenu la 1-H tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-1, ont tenté de la déshydrogéner par chauffage avec du sulfate d'argent. En distillant à sec, ils ont obtenu une huile de laquelle ils n'ont pu isoler aucun composé intéressant et notamment pas de benzazépine-1.

F. Schmidt (30) partant de la tétrahydroazépine, en a tenté l'oxydation par l'acétate d'argent, mais il n'a pu isoler d'azépine, une réduction du cycle s'étant produite, conduisant à une α-picoline.

Enfin, J. O. Halford et B. Weissmann (18) ont essayé de traiter la 1-H tétrahydro-1.2.4.5 benzazépine-3 par l'amiante palladiée à 40 p. 100 à une température de 290°. Ils ont obtenu 48 p. 100 de la quantité d'hydrogène prévue. Ils en ont conclu qu'apparemment chaque molécule perdait facilement une molécule d'hydrogène. Mais le produit est sujet à un réarrangement et finalement, par contact prolongé, ils ont observé l'élimination d'ammoniaque ou de méthylamine.

Pour notre part, nous avons essayé la déshydrogénation des dérivés benzoylés plutôt que celle des bases. En effet, nous avons constaté une beaucoup plus grande stabilité de ceux-là que de celles-ci ; en outre, une raison théorique peut être mise en avant concernant le cycle azépinique : il possède trois doubles liaisons et une paire d'électrons *p* de l'azote, soit 8 électrons *p* libres.

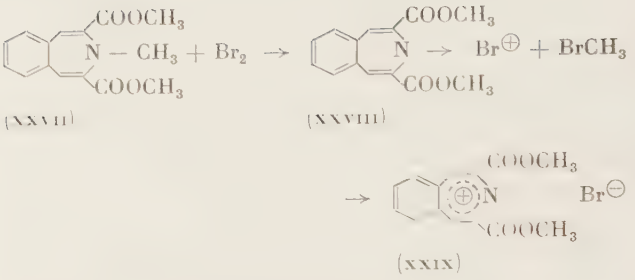
Pour acquérir une structure stable présentant une certaine analogie avec le benzène ou la pyridine, il lui faut perdre une paire d'électrons *p* entraînant la formation d'un système à 6 électrons libres.

Ce raisonnement a été confirmé expérimentalement par K. Dimroth et H. Freyschlag (11) qui sont partis de l'ester diméthylique de l'acide méthyl-3 benzazépine-3 dicarboxylique-2.4 (XXVII), seule benzazépine vraie connue alors.

En faisant agir le brome sur ce dérivé, ils ont obtenu un bromure de l'ester diméthylique de l'acide benzazépine-3 dicarboxylique-2.4 dans lequel le brome à l'état d'oxydation + 1, a établi avec le cycle une liaison semi-polaire (XXVIII), permettant ensuite par transfert des 2 électrons *p* de l'azote au brome, la formation du bromure correspondant (XXIX).

Or, dans le cas des dérivés benzoylés, s'il ne se forme pas de liaison ionique, il y a toutefois attraction des électrons *p* de l'azote par le carbonyle voisin doué d'un effet mésomère accepteur d'électrons, rendu plus fort encore par le voisinage du phényle.

Il peut s'ensuivre une tendance à la formation d'une structure aromatique, entraînant la stabilisation du cycle.



Ceci nous a amené à essayer la déshydrogénation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 par le charbon palladié à 10 p. 100, en opérant dans un solvant, à l'ébullition.

L'emploi du diisopropylbenzène-1.4 qui bout à 205° ayant permis à J. Weijlard, E. F. Swanezy et E. Tashjian (34) d'obtenir la perparine par déshydrogénation, nous avons eu recours à ce solvant, mais sans résultat.

Nous avons alors élevé la température de la réaction en utilisant le caryophyllène bouillant (255°). Celui-ci, préconisé par V. Harlay (19) dans le cas de la papavérine, a également permis à J. Gardent (15) de réaliser sous l'action du soufre, la déshydrogénation de la phényl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine en phényl-1 diéthoxy-6.7 isoquinoléine.

Mais dans le cas qui nous intéressait, il ne fut pas possible de séparer par extraction, le produit de réaction du solvant. Malgré tous nos efforts, nous n'avons pu obtenir aucun composé cristallisé.

Aussi avons-nous tenté le chauffage du mélange intime du dérivé N-benzoylé de la 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 avec le charbon palladié à une température de l'ordre de 250°-260°, sans solvant, soit sous vide partiel soit sous atmosphère d'anhydride carbonique.

Dans ces conditions, nous avons obtenu un composé différent du produit de départ, dont l'analyse correspond à la structure espérée de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 benzazépine-3 (XXX).

L'étude du spectre infra-rouge de ce produit fait apparaître une bande due à la fonction amide à 1 680 cm^{-1}, alors que cette bande se trouvre à 1 660 cm^{-1} pour la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydo-4.5 benzazépine-3 et à 1 630 cm^{-1} pour le dérivé tétrahydrogéné correspondant. Ceci est conforme à la théorie (22) qui prévoit un déplacement vers les nombres d'ondes plus élevés lorsque les électrons *p* de l'azote sont conjugués avec une double liaison.

D'autre part, le spectre ultraviolet présente un maximum très intense à 239 mμ, $\varepsilon_m = 69\,000$ suivi d'une lente décroissance avec un épaulement à 280 mμ, $\varepsilon_m = 18\,100$ et un léger maximum à 328 mμ, $\varepsilon_m = 5\,750$. Rappelons que le spectre de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 présente un maximum à 212 mμ, $\varepsilon_m = 33\,000$ avec un épaulement à 223 mμ, $\varepsilon_m = 30\,500$ puis deux autres maximums à 253 mμ,

$\varepsilon_m = 20\,000$ et à 305 mμ, $\varepsilon_m = 13\,600$. Quant au spectre du dérivé tétrahydrogéné correspondant, un premier maximum apparaît à 212 mμ, $\varepsilon_m = 41\,000$ suivi d'un léger épaulement à 237 mμ, $\varepsilon_m = 13\,700$ et d'un second maximum à 285 mμ, $\varepsilon_m = 3\,700$.

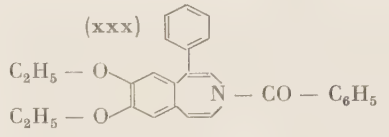
L'étude comparée fait ainsi apparaître un effet bathochrome et hyperchrome important dans le cas du dérivé que nous pensons totalement déshydrogéné, ce qui est tout à fait en accord avec cette hypothèse.

Enfin le spectre de résonance magnétique nucléaire montre l'absence de groupement méthyle qui aurait pu exister en cas de raccourcissement du cycle, mais au contraire signale l'existence de trois protons qui ne peuvent être portés que par des carbones éthyléniques étant donné les déplacements chimiques. Deux de ces protons présentent un couplage AB et se manifestent par deux doublets à $\delta = 7{,}7$ p. p. m. et $\delta = 8{,}5$ p. p. m. le troisième, isolé, donne un singulet à $\delta = 7{,}8$ p. p. m., masqué par un pic d'un des doublets mais nettement indiqué par l'intégration de la courbe.

La formule doit donc présenter d'une part un hydrogène isolé et d'autre part deux hydrogènes voisins, tous trois portés par des carbones éthyléniques.

Ceci confirme l'existence de doubles liaisons dans la molécule et donc la structure de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 benzazépine-3 (xxx).

(xxx)



Partie expérimentale

3-H phényl-1 acétyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (xxii)

0,60 g de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (environ 0,002 M) sont mis en contact avec une quantité d'anhydride acétique suffisante pour obtenir la dissolution. La réaction se poursuit pendant 24 heures à température ambiante. Après ce temps, une large dilution par l'eau permet de détruire l'excès d'anhydride acétique. Au bout de quelques heures, la 3-H phényl-1 acétyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 cristallise spontanément. Rendement : 85 p. 100. La recristallisation s'effectue par dissolution dans l'acide acétique et précipitation par une quantité ménagée d'eau distillée. Elle permet d'obtenir des cristaux incolores, très solubles dans l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol, insolubles dans l'eau. F = 108°.

Anql. : $C_{22}H_{25}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 75,21 ; H, 7,12 ; O, 13,68 ; N, 3,99. — Tr. : C, 74,91 ; H, 7,24 ; O, 13,48 ; N, 4,16.

3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (xix)

0,60 g de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (environ 0,002 M) sont mis en contact avec 0,60 cm³ de chlorure de benzoyle en présence de 30 cm³ de soude normale. Après une demi-heure d'agitation, une petite quantité d'éther est introduite. Après 12 heures de repos, un cristal de 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 provenant d'un échantillon authentique (voir chapitre premier) permet d'amorcer une cristallisation. Rendement : 80 p. 100. Après recristallisation dans le méthanol, F et F mélangé avec un échantillon authentique = 98°.

Hémisuccinamide de la 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3

0,60 g de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 (environ 0,002 M) et 0,75 g d'anhydride succinique sont mis en solution dans 15 cm³ de toluène. On porte à l'ébullition pendant 15 minutes. Après refroidissement, des cristaux apparaissent, souillés d'anhydride succinique. Aussi purifie-t-on le produit par épuisement par la soude à 5 p. 100. L'hémisuccinamide passe en solution aqueuse. Mais il se forme une émulsion entre l'eau et le toluène qui est détruite par addition de quelques centimètres cubes d'éther éthylique. La phase aqueuse est alors séparée puis acidifiée par une solution à 10 p. 100 d'acide chlorhydrique. On obtient un précipité qui s'organise rapidement, donnant 0,60 g de l'hémisuccinamide.

La recristallisation est effectuée par mise en solution dans 10 cm³ de benzène. Après addition de 3,5 cm³ d'éther de pétrole, il apparaît lentement des cristaux que l'on sépare et dessèche sous vide, puis à l'étuve à 100°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau mais solubles dans les solutions alcalines, assez solubles dans le benzène et l'éther, solubles dans l'alcool éthylique et méthylique et dans le chloroforme. F = 137°-138°.

Anal. : $C_{24}H_{27}O_5N$: Calc. p. 100 : C, 70,42 ; H, 6,60 ; O, 19,56 ; N, 3,42. — Tr. : C, 70,52 ; H, 6,60 ; O, 19,22 ; N, 3,50.

Hydrogénation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 par le sodium et l'alcool

1 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,003 M) est mis en solution dans 15 cm³ d'étha-

nol absolu. Puis 1 g de sodium est ajouté peu à peu, par petites fractions et en refroidissant. Cette opération dure environ une heure. Après ce temps, une large dilution aqueuse suivie de l'évaporation sous vide de l'alcool, permet d'obtenir un précipité que l'on dissout dans 20 cm³ d'éther éthylique. Les eaux mères sont alors extraites par 2 fois 20 cm³ d'éther.

a) **Isolement de 1-H phényl-1 tétrahydro-1.2.4.5 benzazépine-3.** — La phase éthérée est épuisée par une solution d'acide chlorhydrique à 5 p. 100. La solution chlorhydrique est évaporée au bain-marie bouillant. Après dessiccation sous vide sulfurique, le chlorhydrate brut est mis en solution dans le méthanol. L'addition modérée d'éther jusqu'à léger trouble permet d'obtenir la cristallisation de 5 cg d'un chlorhydrate identifié par la suite avec le chlorhydrate de 1-H phényl-1 tétrahydro-1.2.4.5 benzazépine-3 par obtention d'un dérivé N dinitro-3.5 benzoylé. F et F mélangé = 170°. De la phase éthérée, après extraction par la solution d'acide chlorhydrique, aucun composé cristallisé n'a pu être isolé.

b) **Isolement d'acide benzoïque.** — Les eaux mères, après extraction par l'éther en milieu alcalin, sont acidifiées par l'acide chlorhydrique et extraites par l'éther. L'extractum éthéré laisse par évaporation cristalliser un résidu facilement sublimable, soluble dans les bases. F = 122°.

Hydrogénation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 par action d'acide chlorhydrique sur le couple zinc-étain, nickel

A) **Préparation du couple.** 1. **Lavage de la poudre de zinc.** — Dans une fiole, sont introduits 5 g de poudre de zinc et 20 cm³ de lessive de soude diluée au 1/2. Les contacts sont favorisés par une agitation magnétique que l'on maintient 1,30 heure à la température ordinaire. Cette opération est suivie par des lavages à l'eau jusqu'à absence de réaction alcaline du liquide décanté.

2. **Préparation de la solution stanno-nickeleuse.** — Pendant le lavage de la poudre de zinc, 0,50 g de chlorure stanneux et 0,30 g de formiate de nickel sont mis en solution dans 25 cm³ d'eau distillée additionnée de 5 cm³ de solution d'acide chlorhydrique à 10 p. 100. Il est nécessaire de chauffer pour obtenir cette dissolution.

3. **Préparation du couple.** — Sur la poudre de zinc lavée, la solution des deux sels est versée peu à peu et l'agitation magnétique maintenue pendant 30 minutes. Après ce temps, la solution aqueuse est décantée et le couple est lavé à l'eau, puis à l'alcool pour éliminer l'eau.

B) **Hydrogénation.** — Dans une fiole, 0,65 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,002 M) sont dissous dans 10 cm³ d'éthanol à 95°. A cette solution, est ajouté 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et le mélange est versé sur le couple. La fiole est alors rincée par un mélange de 3 cm³ d'alcool à 95° et de 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, qui est ensuite versé sur le couple. Un abondant dégagement d'hydrogène se produit. Après 10 minutes, 2 cm³ d'acide chlorhydrique pur sont à nouveau introduits dans la fiole où se produit la réaction et cette fiole, munie d'un réfrigérant est portée sur le bain-marie bouillant pendant 1,30 heure.

Après ce temps, pour terminer la reaction, 1 cm³ d'acide chlorhydrique est encore ajouté. On laisse ensuite au repos à la température ordinaire pendant 12 heures environ.

Le couple est séparé par filtration et lavé à l'alcool additionné de 5 p. 100 d'acide chlorhydrique. Toutes les solutions alcooliques sont réunies et additionnées largement d'eau distillée. L'alcool est évaporé au bain-marie.

Un précipité apparaît, soluble dans l'éther, mais ne donnant lieu à aucune cristallisation.

Par contre, le chloroforme permet d'extraire en très faibles quantités un chlorhydrate identique au produit obtenu dans l'hydrogénation par le sodium et l'alcool.

Hydrogénation catalytique de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 en solution méthanolique et en présence de charbon palladié à 5 p. 100, ne fixe pas d'hydrogène.

De même, il n'y a aucune hydrogénation d'une solution chloroformique avec le platine d'Adams comme catalyseur.

Au contraire, en utilisant une solution du produit à hydrogéner dans l'acide acétique, le platine d'Adams permet une absorption nette.

95 mg de dioxyde de platine sont mis en suspension dans 20 cm³ d'acide acétique cristallisable, dans une fiole où l'on introduit également par un ajutage latéral, une petite nacelle placée hors du liquide et contenant 165 mg de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,0005 M). Le tout est placé en atmosphère d'hydrogène, puis une agitation magnétique est mise en action.

Lorsque l'oxyde de platine a été réduit, on fait basculer la nacelle dans l'acide acétique, en maintenant l'agitation magnétique. Il se produit une absorption d'hydrogène qui croît linéairement jusqu'à la quantité théorique prévue d'environ 11 cm³ au bout de 20 minutes.

Mais l'absorption, bien que ralentie, continue alors,

ce qui est sans doute dû à l'hydrogénation des noyaux aromatiques.

D'où l'essai d'un quatrième mode opératoire :

198 mg de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,0006 M) sont dissous dans 20 cm³ d'acide acétique cristallisable. A cette solution sont ajoutés 175 mg de charbon palladié à 5 p. 100, le tout est placé sous atmosphère d'hydrogène, à pression voisine de la pression atmosphérique, mais légèrement supérieure. Une agitation magnétique est mise en action. Il se produit alors une absorption plus lente que dans le cas précédent, mais qui s'arrête au bout de 3 heures, après qu'ait été fixée la quantité d'hydrogène prévue d'environ 13 cm³. Mais pas plus que dans le cas de l'hydrogénation par voie chimique, il n'a été possible d'isoler un composé cristallisé.

Hydrogénation de la 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3

A) **Hydrogénation par le zinc amalgamé** — 3 g de poudre de zinc sont traités à chaud par 15 cm³ de lessive de soude diluée au 1/2, pendant quelques minutes. Le liquide est alors éliminé par décantation et la poudre métallique lavée abondamment à l'eau, jusqu'à cessation de réaction alcaline du liquide décanté.

On ajoute alors sur le zinc humide, une solution de 0,30 g de chlorure mercurique dans 30 cm³ d'eau acidifiée par 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange demeure homogène, grâce à une agitation magnétique maintenue 30 minutes.

La solution est décantée et la poudre métallique lavée à l'eau.

Sur le zinc amalgamé humide, on verse une solution de 0,30 g (0,001 M) de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3, dans un mélange de 3 cm³ d'alcool à 90°, 2 cm³ d'eau et 7 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

On porte à une température de l'ordre de 60° : 4 à 5 heures après le début de l'opération, on ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et la réaction se poursuit dans les mêmes conditions pendant 24 heures.

A ce moment, le zinc a en grande partie disparu. Le reste est filtré à chaud sur un creuset et lavé par quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique au 1/3. Le filtrat cristallise dès refroidissement. Après deux heures, la masse cristalline est séparée, lavée à l'acide chlorhydrique au 1/3, puis à l'éther, et séchée sous vide en présence de potasse.

On recueille ainsi 0,30 g d'un chlorhydrate soluble dans l'eau, dont la base précipitée par la soude ou l'ammoniaque, est liquide.

La purification du chlorhydrate se fait par précipitation de la solution méthanolique par l'éther éthylique.

Chlorhydrate de 1-H phényl-1 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3. — Cristaux incolores, solubles dans l'eau et le méthanol, insolubles dans l'éther, légèrement hygroscopiques. F vers 110°.

Anal. : Calc. p. 100 : Cl, 10,21. — Tr. : Cl, 10,35.

B) **Hydrogénation par le sodium et l'éthanol.** — 0,30 g de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 sont mis en suspension dans 15 cm³ d'éthanol absolu, auquel on ajoute peu à peu tout en agitant 0,60 g de sodium métallique, sous réfrigérant à air.

Après une simple dilution ménagée par l'eau, on sépare par filtration une petite fraction de produit de départ. Le filtrat est extrait par l'éther. Celui-ci, lavé à l'eau, est à son tour épuisé par une solution à 2 p. 100 d'acide chlorhydrique.

Les eaux chlorhydriques sont alors extraites par le chloroforme. On obtient ainsi un chlorhydrate, identifié au précédent par benzoylation de la base.

C) **Réduction par le couple zinc-étain, nickel.**

a) **Préparation du couple** (voir ci-dessus).

b) Sur le couple, on verse une solution de 0,30 g (0,001 M) de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 dans un mélange de 10 cm³ d'éthanol à 95° et de 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La fiole ayant contenu cette solution est rincée avec un mélange de 3 cm³ d'alcool à 95° et 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, qui est ensuite versé également sur le couple. On continue l'opération comme dans le cas du traitement de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3.

La réaction terminée et l'alcool évaporé, la solution chlorhydrique concentrée relargue un chlorhydrate qui lentement cristallise. Après recristallisation par le méthanol et l'éther, on obtient un chlorhydrate identifié au précédent par benzoylation de la base.

1-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3

0,35 g de chlorhydrate de 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 sont mis en solution dans 20 cm³ d'eau. La base étant précipitée par 3 cm³ de lessive de soude, on ajoute 0,6 cm³ de chlorure de benzoyle et soumet à une vive agitation pendant 30 minutes. La masse visqueuse qui se sépare, cristallise après addition d'un peu d'éther éthylique.

On recueille ainsi 0,37 g (Rendement : 79 p. 100) d'un produit qui est séché et recristallisé dans le méthanol.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther et le méthanol, solubles dans le benzène et l'éthanol. F = 129°-130°.

Anal. : $C_{27}H_{29}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 78,07 ; H, 6,99 ; O, 11,57 ; N, 3,37. — Tr. p. 100 : C, 77,89 ; H, 6,93 ; O, 11,53 ; N, 3,59.

Hydrogénation de la 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine-3

A) **Préparation du couple zinc-étain, nickel.** — Voir ci-dessus.

B) **Hydrolyse de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3.** — 0,65 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,002 M) sont dissous dans une solution de 1,50 g de potasse dans 10 cm³ d'éthanol à 95° et porté à l'ébullition 30 minutes.

Après refroidissement rapide, la solution est acidifiée par 4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, puis versée dans la fiole contenant le couple. Le récipient ayant servi à l'hydrolyse est rincé avec un mélange de 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 3 cm³ d'éthanol à 95°. Après 10 minutes, 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré sont à nouveau ajoutés. La fiole, munie d'un réfrigérant, est portée au bain-marie bouillant pendant 1,30 heure. Après addition de 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, la réaction est achevée en maintenant la fiole 12 heures à la température ordinaire.

Le couple n'ayant pas réagi est séparé par filtration et lavé à l'aide d'une solution de 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré dans 10 cm³ d'éthanol à 90°. Ce liquide de lavage est joint au filtrat.

Après dilution aqueuse, la solution hydro-alcoolique obtenue est évaporée au bain-marie jusqu'à élimination totale de l'alcool. Après refroidissement, un lavage à l'éther de la solution aqueuse permet l'élimination de quelques impuretés résineuses. Puis le chlorhydrate est extrait de la solution aqueuse par épuisement au chloroforme. La base précipitée par alcalinisation de la solution aqueuse étant liquide, sa purification est obtenue par recristallisation du chlorhydrate mis en solution méthanolique et reprécipité par l'éther éthylique. Rendement 67 p. 100.

Chlorhydrate de 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (XXV). — Cristaux incolores, très solubles dans le chloroforme, solubles dans le méthanol et l'éthanol, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther. F = 182°-184°.

Anal. : $C_{16}H_{18}NCl$; Calc. p. 100; 14,08. — Tr. p. 100: 13,95.

1-H phényl-1 (dinitro-3'.5' benzoyl)-3 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (XXVI). — 0,50 g de chlorhydrate de 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (environ 0,002 M) sont précipités de leur solution aqueuse par 20 cm³ de soude normale. Le mélange ainsi obtenu est additionné de 0,50 g de chlorure de dinitro-3.5 benzoyle et de 5 cm³ de benzène pour permettre la dissolution de la base et du chlorure d'acide. Une vive agitation est maintenue pendant deux heures.

Après ce temps, la couche benzénique est séparée et lavée successivement avec des solutions diluées d'acide chlorhydrique et de soude.

Après évaporation du benzène, une reprise par l'éther éthylique permet d'obtenir des cristaux incolores, très solubles dans le benzène, le chloroforme, peu solubles dans le méthanol, l'éthanol et l'éther, insolubles dans l'eau.

Recristallisation dans le méthanol ou l'éthanol. F = 170°.

Anal. : $C_{23}H_{19}O_5N_3$: Calc. p. 100 : C, 66,19 ; H, 4,56 ; O, 19,18 ; N, 10,07. — Tr. : C, 66,39 ; H, 4,60 ; O, 18,97 ; N, 10.12.

Déshydrogénation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3

2 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 benzazépine-3 (0,005 M) sont mélangés par pulvérisation au mortier avec un poids égal de charbon palladié à 10 p. 100.

La poudre homogène est placée dans une fiole où, pour éviter une oxydation éventuelle par l'oxygène de l'air, on maintient une atmosphère d'anhydride carbonique dont on assure un faible débit réglé par un petit barboteur à acide sulfurique placé à la sortie du dispositif. La fiole est placée dans un bain de métal porté à 260° et maintenue 30 minutes dans ces conditions.

Après refroidissement, un épuisement de la masse par 50 cm³ d'éther permet d'obtenir par lente évaporation, la cristallisation d'un produit incolore.

D'autres épuisements au moyen du chloroforme conduisent après évaporation du solvant et reprise du résidu par un peu d'éther à une seconde cristallisation.

Le rendement s'élève pour la totalité des extractions à 19 p. 100.

3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 benzazépine-3 (XXX). — Après recristallisation dans le méthanol, on obtient des cristaux incolores, très solubles dans le chloroforme, solubles dans l'éther éthylique et les alcools méthylique et éthylique, insolubles dans l'eau. F = 166°.

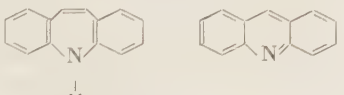
Anal. : $C_{27}H_{25}O_3N$. Calc. p. 100 : C, 78,83 ; H, 6,08 ; O, 11,68 ; N, 3,41. — Tr. p. 100 : C, 78,27 ; H, 6,15 ; O, 11,83 ; N, 3,77.

CHAPITRE III

PASSAGE DES 3-H PHÉNYL-1 DIHYDRO-4.5 BENZAZÉPINES-3 A DES ISOQUINOLÉINES PAR RACCOURCISSEMENT DU CYCLE

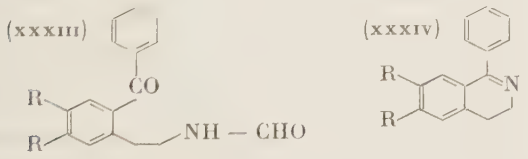
1. — Oxydation des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 banzazépines-3 : passage aux phényl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines

Le raccourcissement du cycle azépinique par oxydation a déjà été signalé. En particulier P. Rumpf et R. Reynaud (29) ont observé que l'iminostilbène (XXXI) au contact de l'air et en présence d'acide chlorhydrique dilué, se transforme en acridine (XXXII).



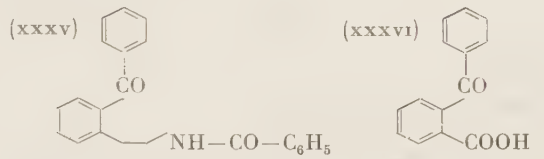
(XXXI) (XXXII)

Nous avons déjà indiqué précédemment, que les dihydro-benzazépines étaient altérables à l'air. Cette oxydation spontanée des solutions éthérées de 3-H phényl-1 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3, au contact de l'air, a été signalée par J. Chazerain (8) qui en a précisé le processus. L'ouverture du cycle heptagonal au niveau de la double liaison, par suite de la fixation de deux atomes d'oxygène, conduit à l'amide formique de la benzoyl-2 diéthoxy-4.5 phényl éthylamine (XXXIII). Cet amide, hydrolysé en milieu sulfurique, donne naissance, par fermeture du cycle azoté à la phényl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine (XXXIV).



(XXXIII) (XXXIV)

Dans le cas de la 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine-3, l'absence de substituant éthoxy, semble favoriser son oxydation, puisqu'elle s'oxyde au contact de l'air, même à l'état cristallisé. La solution éthérée de cette base a été abandonnée à l'air pendant plusieurs jours. Cependant, le dérivé formylé attendu n'a pu être isolé. Par extraction chlorhydrique, on fait passer en solution aqueuse le chlorhydrate de phényl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine (XXXIV). La benzoylation de cette solution préalablement alcalinisée permet d'obtenir l'amide benzoïque de la benzoyl-2 phényléthylamine lxxxv), identifié par comparaison avec un échantillon authentique préparé par J. Gardent (16).



(XXXV) (XXXVI)

Cet ensemble de réactions, où ont été successivement décrits un accroissement de l'hétérocycle azoté puis sa régression spontanée par oxydation, constitue donc un nouveau mode de passage des benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines aux phényl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines.

2. — Oxydation des 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3

Au contraire des bases, spontanément oxydables, les dérivés benzoylés à l'azote sont doués d'une grande stabilité et peuvent être manipulés sans risque d'oxydation, tant à l'état cristallisé qu'en solution.

Cette inaltérabilité à l'air a nécessité le recours à une oxydation par voie chimique. Aussi avons-nous préféré étudier la série non substituée, où il y avait beaucoup moins de risque d'attaquer le noyau benzénique.

Nous avons traité la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 par le permanganate de potassium en milieu acide acétique cristallisable. Dans ces conditions, il y a rupture du cycle azépinique au même point que dans le cas des bases.

Nous avons obtenu d'une part un produit neutre qui est l'amide benzoïque de la benzoyl-2 β-phényléthylamine (XXXV), d'autre part de l'acide orthobenzoyl benzoïque (XXXVI) issu de l'oxydation de la chaîne aminoéthylée et enfin de l'acide benzoïque.

3. — Passage aux α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines

Si l'action de l'acide phosphorique à 85 p. 100 et à une température de l'ordre de 40° permet la transposition des N-benzoyl β-aminoéthyl-2 hydrobenzoïnes en 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3, une élévation de la température ou une augmentation de la concentration de l'acide phosphorique ne contribue qu'à en diminuer le rendement.

Nous avons en effet observé dans ce cas, la formation en lieu et place des produits désirés, de substances restant en solution après dilution et ne précipitant que lors de l'alcalinisation des solutions phosphoriques.

Dans le cas de la série diéthoxylée, comme nous l'avons signalé précédemment au chapitre premier, nous avons obtenu ce composé en faible quantité par alcalinisation des eaux mères de préparation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3.

Au contraire, pour la série non substituée, la préparation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 se fait sans formation d'un tel corps. Il faut pour obtenir celle-ci, augmenter soit la concentration de l'acide jusqu'à un acide à 100 p. 100, soit élever la température jusqu'à 100°.

L'analyse de ces composés fait apparaître la perte d'une seule molécule d'eau par rapport à l'hydrobenzoïne, au lieu de deux molécules dans le cas de l'obtention des 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3, fait d'autant plus surprenant que les conditions opératoires semblaient plus favorables à une déshydratation poussée.

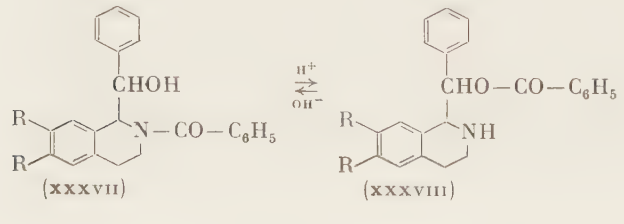
En outre, en traitant dans les mêmes conditions les 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3, nous avons encore obtenu les mêmes composés. Nous pouvons noter ici que ni l'acide chlorhydrique, ni l'acide sulfurique concentré, ni l'acide perchlorique ne donnent ce résultat.

Ceci nous a amené à penser que dans le cas où nous partions des N-benzoylaminoéthyl-2 hydrobenzoïnes, il pouvait y avoir dans un premier temps transposition en 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3, puis transformation ultérieure de celles-ci.

D'ailleurs en prolongeant la durée de la transposition conduisant de la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 hydrobenzoïne à la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 et en utilisant de l'acide phosphorique à 98-99 p. 100, nous avons constaté que, après 7 jours à l'étuve à 40°, la nouvelle réaction envisagée s'était développée dans la proportion de 87 p. 100. Celle-ci ne peut donc se réaliser que par l'intermédiaire des 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3.

Nous avons pu montrer que les composés ainsi obtenus sont des α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Cette structure n'était pas, à première vue, évidente et nous nous sommes principalement heurté à deux difficultés :

1° Ces corps semblaient, dans des circonstances que nous préciserons, présenter un certain caractère basique, apparemment incompatible avec la formule proposée. Cette anomalie est due à la très facile transposition réversible des amines benzoïques des α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines (XXXVII) en esters benzoïques (XXXVIII).



(XXXVII) (XXXVIII)

2° Ces composés n'étaient pas identiques à des échantillons authentiques préparés par une autre voie. Cette non-identité a pu être expliquée par une différence stéréochimique au niveau du carbone porteur de la fonction alcool secondaire.

Nous étudierons successivement :

a) Les preuves de la structure α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléique des produits précipités à partir du milieu phosphorique réactionnel.

b) Les arguments permettant de déceler la transposition annoncée de l'amide en ester.

c) La stéréochimie de ces composés.

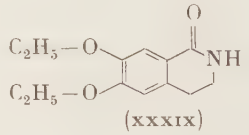
d) Enfin, nous proposerons un mécanisme pour la transformation conduisant des 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépines-3 aux α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines.

a) **Preuves de la structure des α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines.** — Nous avons été amené à envisager tout d'abord l'étude de ces produits d'un point de vue physique. Leurs spectres infra-rouge fait apparaître notamment vers 3 350-3 500 cm^{-1} la bande caractéristique de la vibration de l'hydroxyle alcoolique et à 1 635 cm^{-1} pour le dérivé diéthoxylé ou à 1 620 cm^{-1} pour le dérivé non substitué, une bande due au groupement carbonylé d'un amide.

L'existence de cette fonction amide a été vérifiée par leur facile hydrolyse sous l'action de la potasse amylique qui donne de l'acide benzoïque et des bases bien cristallisées.

Nous avons essayé de caractériser la fonction alcool par estérification tant des dérivés benzoylés que des bases issues de leur hydrolyse. Mais les dérivés benzoylés ne donnent lieu à aucune réaction. Quant aux bases leur traitement par le chlorure de benzoyle conduit exclusivement au dérivé N-benzoylé.

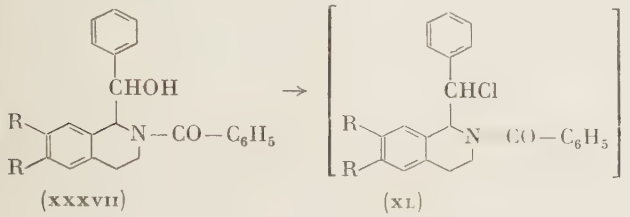
Nous avons alors pensé à réaliser une oxydation ménagée de cette fonction alcool. Les essais ont échoué, sauf dans le cas de l'oxydation par l'anhydride sélénieux dans l'acide acétique à l'ébullition. Nous avons obtenu dans la série diéthoxylée, non la cétone attendue mais par suite de la coupure de la molécule, le diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isocarbostyryle (XXXIX).



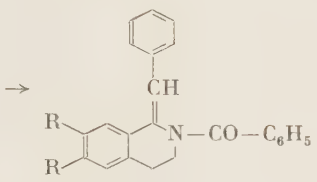
(XXXIX)

L'obtention d'un tel composé nous a permis de prévoir la structure tétrahydroisoquinoléique du produit.

Enfin une preuve définitive a été obtenue par la déshydratation en benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Celle-ci a été obtenue dans les deux séries par deux voies différentes : soit directement par chauffage sous vide entre 225° et 255°, soit indirectement par l'intermédiaire d'un dérivé chloré non isolé (XL) soumis ensuite à l'action de la potasse éthanolique. Ce dérivé chloré fut préparé dans les deux séries au moyen du chlorure de thionyle.



(XXXVII) (XL)



(XI)

Par ces deux voies, nous avons réussi à obtenir les benzylidènes-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines (XI) précédemment décrites. Dans le cas de la série non substituée, c'est le dérivé trans dont nous avons pu constater la plus grande stabilité à haute température, qui a été obtenu (XI *b*).

b) **Preuves de la transposition, en milieu acide, en ester benzoïque d'α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine.** — Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, ces amides restent solubles dans le milieu phosphorique où ils ont pris naissance et ne précipitent que par alcalinisation de la solution.

Nous avons obervé en outre que même à l'état cristallisé, ils se redissolvent aisément dans l'acide phosphorique à 85 p. 100 et ne précipitent pas par dilution aqueuse. Toutefois, une solution diluée d'acide phosphorique ne permet pas leur dissolution.

Nous avons également étudié le comportement de ces amides au contact d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Apparemment, ils restent insolubles et ne semblent présenter aucune modification de structure. Mais les cristaux, séparés par filtration et lavés abondamment, présentent un point de fusion nettement plus élevé que celui de l'amide de départ, et nous avons caractérisé le chlore dans ces molécules.

De plus, les eaux mères chlorhydriques, d'abord limpides, abandonnent quelques cristaux identiques au produit resté insoluble.

La préparation de ce dérivé chloré peut également se faire en phase homogène par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré à une solution méthanolique de l'un et l'autre amide.

Cette transformation est d'ailleurs facilement réversible : les cristaux obtenus, mis en suspension dans une solution aqueuse de carbonate acide de sodium, régénèrent l'amide de départ.

Ce retour facile au produit initial, nous a fait penser à l'existence d'un chlorhydrate.

Cette hypothèse a été confirmée par l'étude des spectres infra-rouges. Ceux-ci en effet présentent entre 2 400 cm^{-1} et 2 700 cm^{-1} une large bande très intense qui peut être attribuée à la vibration du groupement NH^+.

Mais l'étude de ces spectres nous a permis d'observer d'autres bandes caractéristiques. L'une à 1 740 cm^{-1} ne peut être rapportée à la bande carbonyle d'un amide car elle est trop déplacée vers les grands nombres d'ondes. Elle se trouve dans la zone habituelle des bandes d'esters. L'autre bande, entre 1 230 cm^{-1} et 1 260 cm^{-1} semble être due à la vibration C — O — C d'un éther oxyde ou d'un ester. Cette bande était prévisible dans un cas, du fait de la présence de deux groupements éthoxylés, mais non dans l'autre.

Ces divers arguments nous permettent de conclure qu'il existe une transposition du groupement benzoyle passant en milieu acide de l'azote aminé à l'oxygène alcoolique et donnant un ester benzoïque d'α-hydroxybenzyl-1 tétrahydroisoquinoléine (XXXVIII).

L'isomérisation d'amides de β-aminoalcools en esters correspondants a déjà été décrite dans de nombreux cas. G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss et G. Ohegyi (12) ont obtenu l'isomérisation de la N-benzoyl D L pseudoéphédrine en chlorhydrate de l'ester benzoïque correspondant par l'acide chlorhydrique en solution éthanolique et le retour à l'amide par une solution aqueuse de soude.

Deux de ces auteurs, G. Fodor et J. Kiss (13) ont également obtenu dans des conditions très voisines, l'isomérisation réversible du β-benzamidocyclohexanol, sous sa forme cis.

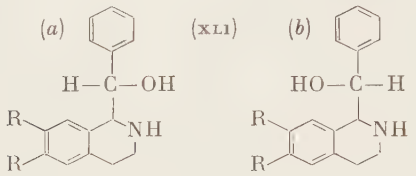
c) **Stéréochimie.** — Nous avons été amené à envisager ce problème par la constatation de la non-identité des bases obtenues à partir des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3 et de celles préparées directement par réduction au moyen de l'hydroborure de potassium des benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines correspondantes.

L'une de ces dernières, dans la série diéthoxylée a été décrite par J. Chazerain.

Toutefois, des eaux mères de cristallisation de cette α-hydroxybenzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XLI) préparée à partir de la benzoyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine, nous avons pu isoler une faible quantité d'une base isomère. Celle-ci a été reconnue identique à celle obtenue par hydrolyse

de l'amide venant de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3.

Nous avons envisagé la possibilité de diastéréoisomères. En effet le carbone porteur de la fonction alcool étant asymétrique, de même que le carbone 1 du cycle il peut exister deux formes érythro (XLI *a*) et thréo (XLI *b*)



Cette hypothèse a été vérifiée par le passage d'une forme à l'autre. L'amide benzoïque de la base préparée directement à partir de la benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine a été traité par le chlorure de thionyle, puis la potasse éthanolique dans les conditions décrites ci-dessus. Nous avons pu isoler ainsi une base identique à celle provenant de l'hydrolyse de l'amide issue de la 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine-3.

Il nous a semblé que nous pouvions attribuer la structure érythro au produit obtenu par transposition des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3.

En effet, l'étude comparée des spectres infra-rouges des amides isomères thréo érythro, nous a permis de constater un déplacement vers les faibles nombres d'ondes de la bande due au carbonyle dans le cas des composés issus de ces transpositions. Ce qui pourrait s'expliquer par l'existence d'une liaison hydrogène entre le carbonyle de l'amide et l'hydroxyle alcoolique.

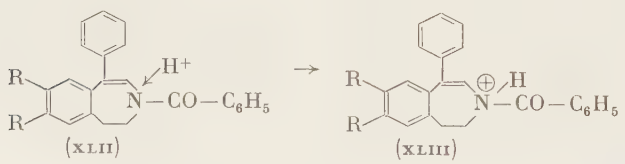
D'autre part, les amides préparés à partir des bases résultant de l'hydrogénation des benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines ne donnent pas lieu à une transposition en esters.

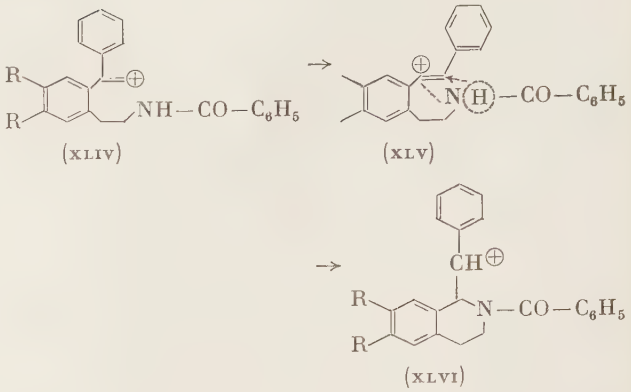
Or, comme l'ont indiqué G. Fodor et J. Kiss dans le travail cité ci-dessus : c'est le dérivé cis de la β-benzamidocyclohexanol qui subit la transposition.

Dans le cas que nous avons étudié, c'est la forme érythro qui présente cette structure cis.

d) **Proposition de mécanisme de réaction.** — Le mécanisme que nous proposons pour expliquer cette transformation tient à la fois d'une transposition rétropinacolique et d'un réarrangement de type voisin de celui de Wagner Meerwein observé dans la série terpénique.

Un proton attaque le doublet *p* de l'azote (XLII) donnant transitoirement un ion ammonium instable (XLIII) qui se transforme immédiatement en un carbocation (XLIV).





Pour permettre un réarrangement amenant la fermeture d'un cycle hexagonal stable isoquinoléinique, le phényl en 1 doit alors subir une migration entraînant la formation du carbocation (XLV). Dans celui-ci, la charge positive en 1 attire l'azote, entraînant la fermeture du cycle. Simultanément l'azote perd le proton capté au début qui vient se fixer sur les électrons π de la double liaison, entraînant la formation du carbocation (XLVI). Celui-ci se stabilise en fixant un oxhydryle et donne alors l'amide alcool.

4. — Passage à l'oxo-8 phényl-13 berbine

Après traitement de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 par l'acide phosphorique à 100 p. 100 à 100° ou mieux à des températures supérieures : 110° (ébullition du toluène), 140° (ébullition du xylène), un trouble apparaît lors de la dilution aqueuse de la solution phosphorique. Ce trouble s'organise lentement et peut être recueilli puis cristallisé dans le méthanol.

Les résultats analytiques indiquent que le produit ainsi obtenu est un isomère de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 et des benzylidènes-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines.

Diverses hypothèses de travail concernant la structure de ce corps d'abord envisagées, n'ont pu être retenues.

1° Nous avions envisagé une migration du groupement phényl de 1 en 2 sur le cycle azoté. Mais il est difficile d'admettre que le cycle heptagonal puisse résister dans ce cas, alors qu'il subit déjà un réarrangement que nous venons d'étudier, dans des conditions plus douces.

Par ailleurs, une tentative d'hydrogénation catalytique en solution acétique et en présence de charbon palladié s'est soldée par un échec : aucune absorption d'hydrogène n'a pu être notée, alors que, rappelons-le, la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 s'hydrogène dans ces mêmes conditions. De façon plus générale, cet essai négatif conduit à penser que le composé obtenu ne renferme pas de liaison éthylénique.

2° Sans préjuger de sa structure, on pouvait penser que le corps obtenu dérivait d'une façon ou d'une autre de la déshydratation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Mais cette hypothèse ne tient pas, le traitement de ce dernier produit par l'acide phosphorique dans les mêmes conditions que la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3, ne donnant aucun résultat.

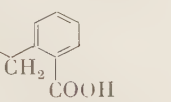
3° Il ne peut s'agir non plus de la benzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, car le produit est différent d'un échantillon authentique de ce composé préparé par hydrogénation de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine par l'hydroborure de potassium, suivie de benzoylation par le chlorure de benzoyle.

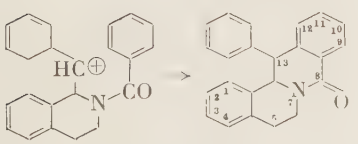
Les différentes hypothèses mentionnées jusqu'alors étant exclues, la solution du problème nous a été apportée par l'étude de l'action de la potasse sur le composé étudié. Celui-ci présente en infra-rouge une bande à 1 650 cm^{-1} que l'on peut attribuer au carbonyle d'un amide disubstitué. Il était donc tentant de penser qu'il s'agissait d'un amide benzoïque et que la potasse libérerait d'une part de l'acide benzoïque et d'autre part une amine à étudier.

En fait les résultats de l'expérimentation n'ont pas confirmé cette attente.

Nous avons traité le produit par la potasse amylique à 20 p. 100 à l'ébullition. Dans ces conditions, nous n'avons jamais pu mettre en évidence d'acide benzoïque, mais nous avons par contre isolé un acide qui a pu être identifié à l'acide *o*-benzyl benzoïque (XLVII).

(XLVII)

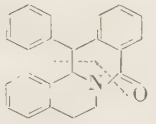




(XLVI) (XLVIII)

Ce résultat nous a conduit à envisager la possibilité d'un réarrangement intramoléculaire faisant intervenir le noyau benzénique du groupement benzoylé. Nous avons vu précédemment que le carbocation (XLVI) pouvait passer pour l'un des intermédiaires présumés de la transposition de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 en α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Ce même carbocation pourrait à la suite d'une attaque électrophile du noyau benzénique conduire à l'oxo-8 phényl-13 berbine (XLVIII). L'obtention d'acide O.benzyl benzoïque serait alors explicable : l'hydrolyse de la fonction amide cyclique entraînant secondairement la rupture de la molécule (XLIX).

(XLIX)



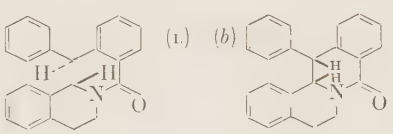
Cependant l'attaque électrophile d'un noyau benzénique en ortho d'une fonction désactivante (C = O) étant inusuelle, nous ne pouvions affirmer cette formule et ce mécanisme que si nous parvenions aussi à isoler la fraction isoquinoléique : logiquement la dihydro-3.4 isoquinoléine.

De fait, après action de la potasse amylique sur l'oxo-8 phényl-13 berbine, nous avons isolé à l'état de chlorhydrate insoluble dans le chloroforme, une fraction basique. Il ne s'agit cependant pas du chlorhydrate de dihydro-3.4 isoquinoléine qui est soluble dans le chloroforme. Par contre le traitement de la dihydro-3.4 isoquinoléine par la potasse amylique conduit à une base dont le chlorhydrate est insoluble dans le chloroforme et qui a pu être identifié (I. R.) au chlorhydrate précédemment obtenu à la suite de la dégradation de l'oxo-8 phényl-13 berbine par la potasse amylique.

Sans anticiper sur la nature de ce chlorhydrate, nous avons dès lors les arguments nécessaires pour conclure : sous l'action de l'acide phosphorique à 100 p. 100 la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 se transpose en oxo-8 phényl-13 berbine : celle-ci se scinde sous l'action de la potasse amylique en acide benzyl benzoïque d'une part et en un fragment se comportant dans la potasse amylique comme la dihydro-3.4 isoquinoléine d'autre part.

Un point mérite encore d'être mentionné : le traitement de l'oxo-8 phényl-13 berbine par la potasse éthanolique conduit à un nouveau composé isomère du précédent, fondant nettement plus haut que lui, présentant en infra-rouge une bande à 1 650 cm^{-1} et se scindant sous l'action de la potasse amylique de la même façon que le produit de départ. Ce nouveau composé est donc lui aussi une oxo-8 phényl-13 berbine stéréoisomère du produit de départ et l'on pourrait attribuer à ces deux substances les formules (L *a* et *b*).

(*a*) (L) (*b*)



5. — Nature du chlorhydrate obtenu dans l'action de la potasse amylique sur l'oxo-8 phényl-13 berbine et sur la dihydro-3.4 isoquinoléine

La base correspondant au chlorhydrate étudié est huileuse. Par action du chlorure de benzoyle, en présence de soude, sur cette base, on obtient un dérivé benzoylé cristallisé.

Parmi les propriétés de ce dérivé benzoylé, on note tout d'abord les points suivants :

1° Il présente encore un caractère basique. Il est par exemple possible d'en faire un chlorhydrate cristallisé insoluble dans l'eau froide mais soluble dans l'eau chaude.

2° L'analyse révèle l'existence d'un seul groupe benzoylé pour deux atomes d'azote.

Ces deux arguments suffisent à montrer qu'il y a dans la molécule deux atomes d'azote de nature différente et par suite qu'il y a eu sous l'action de la potasse amylique, duplication de la molécule de dihydro-3.4 isoquinoléine.

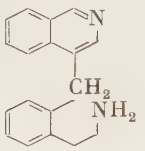
Poussant plus avant, on peut montrer que dans la base étudiée, l'un des azotes appartient à une fonction amine primaire et l'autre à une amine tertiaire.

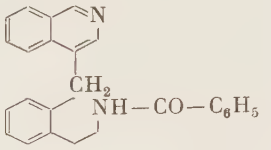
1° L'un des azotes appartient à une fonction amine primaire. On peut le soupçonner au vu du spectre infra-rouge du dérivé benzoylé présentant une bande à 3 260 cm^{-1} attribuable à la vibration de valence N — H d'un groupe CONH. Par ailleurs, la base elle-même présente deux réactions caractéristiques des amines primaires aliphatiques : la réaction de Beyer au chlorure de *p*.nitrophényl diazonium, selon la technique de M. Pesez et P. Poirier (2) (23) et la réaction de Rimini au nitroprussiate de sodium en milieu acétonique (33).

2° L'autre azote appartient à une fonction amine tertiaire : l'obtention d'un dérivé benzoylé basique impossible à benzoyler plus avant le laisse deviner. La préparation aisée d'un iodométhylate du dérivé benzoylé vient le confirmer.

Ces divers éléments réunis conduisent à penser qu'au cours de l'action de la potasse amylique sur la dihydro-3.4 isoquinoléine, il se produit une duplication moléculaire dissymétrique, l'un des noyaux étant transformé en isoquinoléine vraie (azote tertiaire), l'autre étant ouvert en dérivé de la β-phényléthylamine (azote primaire).

Si par ailleurs, on prend en considération une donnée de la littérature selon laquelle l'aldéhyde benzoïque réagit sur la N-benzoyl tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine pour donner la benzyl-4 isoquinoléine et en moindre quantité la benzyl-3 isoquinoléine (27), il devient logique de supposer que la base obtenue est une (β-aminoéthyl-2′ benzyl)-4 isoquinoléine (LI), puisque la dihydro-3.4 isoquinoléine peut être considérée comme l'aldimine interne de l'aldéhyde β-aminoéthyl-2 benzoïque.

(LI) 

(LII) 

Confirmation de cette hypothèse de travail est obtenue par l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé benzoylé (LII) comparativement à celui de la papavérine et de la benzoyl-1 diéthoxy-6.7 isoquinoléine.

Les spectres de la papavérine et de la benzoyl-1 diéthoxy-6.7 isoquinoléine, toutes deux substituées en 1, diffèrent par la présence dans le cas de la papavérine d'un singulet à $\delta = 4{,}55$ p. p. m., correspondant à deux protons équivalents. Nous pouvons donc attribuer ce signal aux deux hydrogènes du groupement méthylénique du benzyle.

Ils sont cependant assez voisins, car les deux hydrogènes situés en 3 et 4 présentent un couplage AB qui se manifeste dans les deux cas par deux doublets, l'un à $\delta = 7{,}45$ p. p. m. et l'autre à $\delta = 8{,}50$ p. p. m. Ce dernier étant classiquement attribué à l'oxygène en position 3.

Dans le cas du dérivé benzoylé (LII), nous observons d'abord à $\delta = 3{,}01$ p. p. m. et $\delta = 3{,}73$ p. p. m. deux triplets provenant de la résonance de deux paires de protons de la chaîne aminoéthyl.

A $\delta = 4{,}40$ p. p. m., apparaît un singulet correspondant à deux protons équivalents. L'analogie avec le spectre de la papavérine permet de l'attribuer aux deux hydrogènes d'un groupement méthylénique isolé (groupement benzyle).

Enfin, outre les signaux nombreux dus aux hydrogènes portés par des carbones benzéniques, nous observons deux singulets, l'un à $\delta = 8{,}13$ p. p. m. et l'autre à $\delta = 9{,}10$ p. p. m. L'absence de doublet indiquant un éventuel couplage nous permet d'exclure l'éventualité d'une substitution en 1.

La présence d'un signal à $\delta = 8{,}13$ p. p. m. peut être rapprochée de la bande à $\delta = 8{,}5$ p. p. m. caractéristique du proton en 3 de la papavérine.

En conséquence, l'attache de la chaîne aminoéthyl-2 benzyl ne peut être qu'en position 4 sur le noyau isoquinoléique.

La bande à $\delta = 9{,}10$ p. p. m. étant alors due à l'hydrogène en 1.

Partie expérimentale

Oxydation de la 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine-3

2,20 g de cette base (0,01 M) sont mis en solution dans 20 cm^3 d'éther éthylique et abandonnés dans une fiole non bouchée à la température ordinaire. Au bout de quelques minutes apparaît un jaunissement de la solution qui augmente rapidement. Nous avons laissé la réaction se poursuivre quelques jours en renouvelant

le solvant au fur et à mesure qu'il s'évapore. Finalement, la phase éthérée a été extraite par l'acide chlorhydrique à 5 p. 100. L'évaporation de la solution chlorhydrique a permis d'obtenir un chlorhydrate de base en faible quantité. Après recristallisation par précipitation de la solution méthanolique à l'aide de l'éther éthylique, le chlorhydrate sec obtenu est mis en solution dans l'eau et introduit dans une fiole avec 0,5 cm³ de chlorure de benzoyle en présence de 10 cm³ de soude normale. Le mélange est agité pendant une heure grâce à un agitateur à secousses. Après ce temps, l'addition de 2 à 3 cm³ d'éther éthylique suivie d'une lente évaporation permet l'obtention de quelques centigrammes d'un produit cristallisé identifié à la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 benzophénone.

N-Benzoyl β aminoéthyl-2 benzophénone (XXXV). — F et F mélangé avec un échantillon authentique (16) = 107°.

Oxydation de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3

0,65 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,02 M) sont mis en solution dans 15 cm³ d'acide acétique cristallisable. On ajoute 1,20 g de permanganate de potassium finement pulvérisé, par fractions de 0,10 g environ, en attendant entre chaque addition que la coloration violette ait fait place à une coloration brune. L'opération qui se fait à la température ordinaire est accélérée en s'aidant d'un agitateur magnétique qui favorise la dissolution du sel. Elle dure environ 1,30 heure. Après dilution aqueuse, on obtient un précipité qui est recueilli et lavé à l'aide de lessive de soude diluée à 5 p. 100.

1. **Obtention de N-benzoyl β-aminoéthyl-2 benzophénone** (XXXV). — Le produit neutre restant insoluble (30 cg), séché et recristallisé dans l'éthanol, est identifié à la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 benzophénone par comparaison avec un échantillon authentique. F et F mélangé = 107°.

2. **Obtention d'acide orthobenzoyl benzoïque** (XXXVI). — De la solution aqueuse alcaline on précipite par acidification par l'acide chlorhydrique à 10 p. 100, 10 cg d'un acide qui après dessiccation et recristallisation dans le cyclohexane présente un point de fusion F = 127°, identique à celui de l'acide orthobenzoylbenzoïque. Le point de fusion mélangé de cet acide avec un échantillon authentique recristallisé dans le même solvant, ne donne pas de dépression.

α-Hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro (XXXVII)

1. **Préparation à partir de la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 hydrobenzoïne.** — 1,10 g de N-benzoyl β-aminoéthyldiéthoxy-4.5 hydrobenzoïne (0,003 M) sont mélangés avec 5 cm³ d'acide phosphorique à 98-99 p. 100. Le tout est porté à une température de l'ordre de 35° à 40°. On obtient une masse translucide. L'action de l'acide est maintenue pendant 7 jours. Le milieu reste toujours homogène.

Par dilution aqueuse, on obtient un léger trouble qui est éliminé par filtration. La solution phosphorique limpide est alors alcalinisée peu à peu, en refroidissant sous un courant d'eau, à l'aide de lessive de potasse (La lessive de potasse est préférable à la lessive de soude en raison de la plus grande solubilité dans l'eau du phosphate de potassium). Un précipité blanc apparaît déjà avant la neutralisation du milieu mais la précipitation n'est complète qu'avec une franche alcalinité.

L'addition de quelques centimètres cubes d'éther éthylique permet la dissolution du précipité dans la phase éthérée, puis très lentement après au moins 24 heures, des cristaux d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine se forment (Rendement : 87 p. 100).

2. **Préparation à partir de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3.** - 1 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3 est mélangé avec environ 5 g d'acide phosphorique à 100 p. 100 et le tout est porté au bain-marie bouillant pendant 3 heures.

Après refroidissement, dilution par 20 à 30 cm³ d'eau et séparation du précipité formé, la solution limpide est traitée comme ci-dessus. On obtient 0,73 g (Rendement : 69 p. 100) d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine.

Dans l'un et l'autre cas, le produit est recristallisé dans l'alcool éthylique à 95°. Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, très peu solubles dans l'éther éthylique et le méthanol, peu solubles dans l'éthanol et dans le benzène, solubles dans le chloroforme. F = 206°-207°.

Anal. : $C_{27}H_{29}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 75,17 ; H, 6,73 ; O, 14,85 ; N, 3,25. Tr. : C, 75,32 ; H, 6,74 ; O, 15,05 ; N, 3,39.

Traitement de la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 hydrobenzoïne par l'acide phosphorique à 100 p. 100 au bain-marie bouillant

3,60 g de N-benzoyl β-aminoéthyl-2 hydrobenzoïne (0,01 M) sont mélangés dans une fiole avec 15 g d'acide phosphorique à 100 p. 100 et portés au bain-marie bouillant pendant 3 heures.

Après refroidissement, une large dilution aqueuse permet d'obtenir un précipité amorphe que l'on sépare des eaux mères phosphoriques.

A) **Obtention de l'oxo-8 phényl-13 berbine** (XLVIII). — Ce précipité lavé et séché, est dissous

dan le méthanol ou l'éthanol à 90°. Par évaporation lente, une première cristallisation se produit et l'on recueille 0,35 g de cristaux souvent volumineux, présentant une fluorescence violette caractéristique sous un rayonnement ultra-violet (Rendement : 10 p. 100). Après recristallisation dans le méthanol, on obtient des cristaux insolubles dans l'eau, très peu solubles dans l'éther, solubles dans le méthanol, l'éthanol, le benzène, le chloroforme. F = 144°.

Anal. : $C_{23}H_{19}ON$: Calc. p. 100 : C, 84,92 ; H, 5,85 ; O, 4,92 ; N, 4,31. — Tr. : C, 84,67 ; H, 5,89 ; O, 5,00 ; N, 4,25.

B) **Obtention de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3** (XIX). — Après séparation du produit précédent, la solution alcoolique résiduelle, amorcée par un cristal de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 laisse cristalliser 0,40 g de ce produit identifié par comparaison avec un échantillon authentique préparé précédemment (voir chapitre premier). Rendement : 12 p. 100.

C) **Obtention d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro** (XXXVII). — Les eaux mères phosphoriques sont alcalinisées par la lessive de potasse. Il apparaît un précipité amorphe qui est dissous dans quelques centimètres cubes d'éther éthylique. Par évaporation presque complète de ce solvant apparaissent 1,75 g de cristaux incolores (Rendement : 51 p. 100). Après recristallisation dans le méthanol ou l'éthanol, on obtient une poudre cristalline insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther éthylique, le chloroforme, les alcools méthylique et éthylique. F = 146°-147°.

Anal. : $C_{23}H_{21}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 80,47 ; H, 6,12 ; O, 9,33 ; N, 4,08. — Tr. : C, 80,20 ; H, 6,22 ; O, 9,57 ; N, 4,11.

Transposition de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 en oxo-8 phényl-13 berbine et α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine

3,25 g de 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3 (0,01 M) sont introduits dans une fiole et mélangés avec 25 g d'acide phosphorique à 100 p. 100. Selon que l'on désire obtenir un meilleur rendement dans le premier produit ou dans le second, la température de l'opération varie.

A) **Obtention de l'oxo-8 phényl-13 berbine** (XLVIII). — Le mélange est porté trois heures à la température d'ébullition du xylène (140°). Par dilution aqueuse, un précipité amorphe apparaît duquel peuvent cristalliser par addition d'éther éthylique 1,24 g de cristaux (Rendement : 38 p. 100) d'oxo-8 phényl-13 berbine.

Les eaux mères alcalinisées laissent précipiter 1,30 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine souillée de résines.

B) **Obtention de α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine** (XXXVII). — Le mélange est porté trois heures au bain-marie bouillant. Par dilution aqueuse, une résine amorphe précipite d'où l'on peut isoler par cristallisation 0,33 g d'oxo-8 phényl-13 berbine.

Les eaux mères alcalinisées laissent précipiter 1,90 g (Rendement : 55 p. 100) d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine.

Chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'α-hydroxybenzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXXVIII)

0,45 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (environ 0,001 M) sont mis en suspension dans 40 cm³ de méthanol. Malgré le chauffage à l'ébullition du solvant, le milieu reste trouble. L'addition de 2,50 cm³ d'acide chlorydrique concentré entraîne la clarification immédiate du milieu. Par refroidissement se forment 0,40 g de cristaux incolores, très peu solubles dans l'eau, solubles dans le méthanol, l'éthanol, le chloroforme. Ces cristaux, par simple contact avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, régénèrent le produit de départ. F = 240°.

Anal. : $C_{27}H_{30}O_4NCl$: Calc. p. 100 : C, 69,30 ; H, 6,42 ; O, 13,69 ; N, 2,99 ; Cl, 7,60. — Tr. : C, 69,26 ; H, 6,52 ; O, 13,78 ; N, 2,40 ; Cl, 7,34.

Chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXXVIII)

0,35 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (0,001 M) sont mis en solution dans 5 cm³ de méthanol. Par addition de 0,25 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, se forment à froid, 0,30 g de cristaux incolores, très peu solubles dans l'eau, solubles dans le méthanol et l'éthanol, le chloroforme. F = 247°-249°.

Anal. : $C_{23}H_{22}O_2NCl$: Calc. p. 100 : C, 72,73 ; H, 5,80 ; O, 8,43 ; N, 3,70 ; Cl, 9,34. — Tr. : C, 72,41 ; H, 5,80 ; O, 8,66 ; N, 3,88 ; Cl, 8,72.

α-Hydroxybenzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Forme érythro (XLI *a*)

0,90 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (0,002 M) sont dissous dans une fiole contenant 10 cm³ d'une solution de potasse à 10 p. 100 dans l'alcool amylique. La fiole, munie d'un réfrigérant est portée 10 minutes à l'ébullition.

Après refroidissement, une filtration permet d'éliminer le benzoate de potassium formé par l'hydrolyse. L'addition à la solution limpide obtenue, de 20 cm³ d'eau et de 20 cm³ d'éther éthylique permet de séparer deux phases. La phase éthéroalcoolique est séparée, lavée à l'eau, puis épuisée par l'acide chlorhydrique à 5 p. 100. La solution chlorhydrique alcalinisée par le carbonate neutre de sodium laisse précipiter une base qui ensuite peut être recristallisée dans le cyclohexane ou le benzène. Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans les acides dilués, les alcools, le benzène, peu solubles dans le cyclohexane. F = 108°-109°.

Anal. : $C_{20}H_{25}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 73,40 ; H, 7,65 ; O, 14,67 ; N, 4,28. — Tr. : C, 73,46 ; H, 7,61 ; O, 14,75 ; N, 4,60.

α-Hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Forme érythro (XLI *a*)

1 g d'α-hydroyxbenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (0,003 M) est dissous dans une fiole contenant 10 cm³ d'une solution de potasse à 10 p. 100 dans l'alcool amylique. La fiole, munie d'un réfrigérant est portée 10 minutes à l'ébullition. Après refroidissement, la solution est traitée exactement dans les mêmes conditions que pour le dérivé diéthoxylé. Après une recristallisation dans le benzène on obtient des cristaux incolores, insolubles dans l'eau, très solubles dans les alcools méthylique et éthylique, solubles dans le benzène. F = 118°.

Anal. : $C_{16}H_{17}ON$: Calc. p. 100 : C, 80,34 ; H, 7,11 ; O, 6,70 ; N, 5,85. — Tr. p. 100 : C, 79,97 ; H, 7,26 ; O, 6,99 ; N, 5,97.

Benzoylation de l'α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine

0,50 g de cette base (0,002 M) sont mis en solution dans 5 cm³ de pyridine redistillée sur potasse et additionnée de 0,60 cm³ de chlorure de benzoyle. Le mélange homogène est abandonné pendant 2 à 3 heures à la température ordinaire.

Après ce temps, une dilution prudente permet d'obtenir la précipitation de cristaux identiques à un échantillon authentique d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. F et F mélangé = 146°.

Oxydation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine

0,45 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (0,001 M) sont dissous dans 3 cm³ d'acide acétique cristallisable. A la solution est ajouté 0,40 g d'anhydride sélénieux et le tout est porté 25 minutes à l'ébullition.

On observe l'apparition rapide d'un précipité de sélénium que l'on filtre. Après dilution aqueuse du milieu, on procède à un épuisement à l'éther. Par évaporation de la solution éthérée, on obtient un résidu coloré où l'on peut mettre en évidence de l'acide benzoïque.

La solution aqueuse acétique est alcalinisée par la soude diluée puis soumise à un nouvel épuisement éthéré.

L'éther évaporé, abandonne un résidu peu abondant qui cristallise au contact d'un peu d'éther.

On procède alors à la purification du produit en redissolvant les cristaux dans 1 cm³ d'acide chlorhydrique à 5 p. 100. L'addition de deux gouttes d'ammoniaque concentrée ne provoque immédiatement aucune précipitation, mais peu à peu des cristaux apparaissent. F et F mélangé avec un échantillon authentique (15) de diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isocarbostyryle = 135°-137° (XXXIX).

α-Hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Forme thréo (XLI *b*)

1,35 g de chlorhydrate de benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine sont mis en solution dans 50 cm³ d'éthanol à 90°. Puis peu à peu, on ajoute 1,30 g d'hydroborure de potassium. Le mélange est alors laissé pendant deux heures à la température ordinaire en l'agitant de temps en temps. Après ce temps, les sels insolubles sont séparés par filtration et la solution alcoolique est évaporée au bain-marie bouillant. Le résidu sec obtenu est repris par l'éther éthylique. La solution éthérée est extraite par une solution à 5 p. 100 d'acide chlorhydrique. La base purifiée est précipitée par addition de soude diluée. L'addition de quelques centimètres cubes d'éther éthylique suivie d'une lente évaporation permet d'obtenir des cristaux incolores, très solubles dans les alcools méthylique et éthylique, le chloroforme, le benzène et le cyclohexane, ce qui rend difficile leur purification. F = 79°-80°.

Étant donné la très grande difficulté, signalée ci-dessus, de recristalliser cette base, il ne nous a pas été possible d'obtenir un échantillon suffisamment pur pour permettre une analyse significative. Mais l'obtention de son dérivé benzoylé nous a permis de confirmer son existence.

α-Hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. Forme thréo (XXXVII)

0,50 g d'α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (forme thréo) (0,002 M) sont mis en solution dans 5 cm³ de pyridine redistillée sur potasse et additionnée de 0,60 cm³ de chlorure de benzoyle. La benzoylation s'effectue exactement comme pour le dérivé érythro correspondant. Rendement : 81 p. 100.

Il est également possible d'opérer sans solvant organique et en présence de soude normale en excès.

Le produit obtenu dans l'un et l'autre cas est recris-

tallisé dans l'alcool méthylique ou éthylique. Cristaux insolubles dans l'eau, solubles dans l'éther, le chloroforme, les alcools méthylique et éthylique. F=150°.

Anal. : $C_{23}H_{21}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 80,47 ; H, 6,12 ; O, 9,33 ; N, 4,08. — Tr. : C, 80,20 ; H, 6,37 ; O, 9,68 ; N, 3,65.

Déshydratation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (forme érythro) en benzylidène-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XI)

A) **Déshydratation par la chaleur.** — 0,45 g (0,001 M) d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine sont introduits dans un tube de verre. Pour limiter les oxydations éventuelles par l'air au cours du chauffage, un vide au moins partiel est réalisé dans le tube qui ensuite est porté dans un bain d'huile, à une température ne dépassant pas 255°. Les premières bulles gazeuses apparaissent dès 225° et le dégagement s'accélère au fur et à mesure de l'élévation de la température. On arrête le chauffage lorsque le dégagement est sensiblement terminé.

Le résidu modérément coloré est dissous dans l'éther en présence d'une solution à 5 p. 100 de lessive de soude. On décante la solution alcaline, lave l'éther à l'eau, puis on l'épuise à l'aide d'acide chlorhydrique dilué.

L'éther séparé et lavé est évaporé. On obtient ainsi des cristaux qui sont recristallisés dans l'alcool éthylique à 90°. F et F mélangé avec un échantillon de benzylidène-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine = 165°.

B) **Action successive du chlorure de thionyle puis de la potasse alcoolique.** — 2,15 g (0,005 M) d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine sont introduits dans une fiole placée dans un bain d'eau froide, avec un poids approximativement égal de chlorure de thionyle. L'homogénéisation du milieu est assurée par agitation magnétique. Après 30 minutes, le chlorure de thionyle en excès est évaporé sous vide à douce température, en intercalant un flacon laveur contenant de la lessive de soude pour absorber les vapeurs acides. Le résidu gommeux obtenu est traité par une solution de 10 g de pastilles de potasse dans 100 cm³ d'éthanol absolu. Le mélange est porté 15 minutes à l'ébullition. Après refroidissement, une dilution aqueuse ménagée et modérée permet d'obtenir 1,10 g de cristaux. Rendement : 53 p. 100. F et F mélangé avec un échantillon authentique de benzylidène-1 benzoyl-2 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, après recristallisation dans l'alcool = 165°.

Des eaux mères acides on peut isoler par alcalinisation de faibles quantités d'α-hydroxybenzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro.

Déshydratation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro, en trans-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine

A) **Déshydratation par la chaleur.** — 0,35 g (0,001 M) de cette substance sont chauffés dans un tube de verre, dans les mêmes conditions que le dérivé diéthoxylé, mais en se maintenant à une température de 220°-230°. Il se produit un dégagement important de bulles gazeuses qui cesse au bout d'environ 30 minutes. Après refroidissement, la masse solide est reprise par de l'éthanol à 90° chaud, qui, par refroidissement, laisse cristalliser 0,16 g de trans-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (Rendement : 49 p. 100). F et F mélangé avec un échantillon authentique=157°.

B) **Action successive du chlorure de thionyle puis de la potasse alcoolique.** — 1,70 g (0,005 M) d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro, sont traités par environ 2 g de chlorure de thionyle dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé diéthoxylé.

Cette opération permet d'obtenir des cristaux. F et F mélangé avec un échantillon authentique de trans-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine = 157°. Rendement : 50 p. 100.

Des eaux mères, peut être isolée une faible quantité de base α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme érythro, F = 118°.

Déshydratation de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme thréo, par la chaleur

0,35 g (0,001 M) de cette substance sont traités exactement dans les mêmes conditions que la forme isomère érythro : par chauffage vers 230°, il se produit un dégagement important de bulles gazeuses qui dure environ 20 minutes.

Après refroidissement, la reprise par l'éthanol chaud permet d'obtenir des cristaux. F et F mélangé avec un échantillon de trans-benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine = 157°.

Traitement de l'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme thréo, par le chlorure de thionyle puis par la potasse alcoolique

1 g d'α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, forme thréo (0,003 M) est traité dans les mêmes conditions que le dérivé érythro isomère.

Si aucun dérivé neutre cristallisé n'a pu être obtenu, une base peut être isolée qui cristallise. F = 118°. Le mélange avec l'α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine forme érythro, ne donne aucun abaissement du point de fusion.

Action de la potasse éthanolique sur l'oxo-8 phényl-13 berbine

3 g de pastilles de potasse sont dissous dans 15 cm³ d'éthanol à 90°. A la solution obtenue est ajouté 0,70 g d'oxo-8 phényl-13 berbine, et le tout est porté à l'ébullition pendant 1,30 heure.

Par simple refroidissement, des cristaux incolores se séparent, insolubles dans l'eau, solubles dans le benzène, le méthanol, l'éthanol, le chloroforme, peu solubles dans l'éther. F = 186°. Isomère du produit de départ.

Anal. : $C_{23}H_{19}ON$: Calc. p. 100 : C, 84,92 ; H, 5,85 ; O, 4,92 ; N, 4,31. — Tr. : C, 84,97 ; H, 6,05 ; O, 5,15 ; N, 4,28.

Action de la potasse amylique sur l'oxo-8 phényl-13 berbine

Dans une fiole bouchant émeri, 1 g de pastilles de potasse est dissous à chaud dans 5 cm³ d'alcool amylique. Au liquide obtenu, est ajouté 0,30 g d'oxo-8 phényl-13 berbine (F = 144° ou F = 186°). Le mélange est alors porté 3 heures à l'ébullition, sous réfrigérant.

Après refroidissement, l'addition d'eau et d'éther permet de séparer deux couches.

A) La phase éthéroalcoolique, après épuisement par une solution d'acide chlorhydrique à 5 p. 100, est évaporée à sec. Le résidu repris par l'éther, permet la cristallisation d'une substance. F = 186°.

B) La solution chlorhydrique évaporée, laisse un résidu amorphe, qui repris par le chloroforme donne des cristaux incolores, solubles dans l'eau. Recristallisé dans le méthanol et l'éther F = 195°-198°, identifié par la suite au chlorhydrate de β-aminoéthyl-2 benzyl-4 isoquinoléine.

C) Obtention d'acide ortho-benzyl benzoïque (XLVII).

La phase aqueuse, après séparation de la couche éthéroalcoolique, est acidifiée par l'acide chlorhydrique. L'extraction éthérée du trouble obtenu permet après évaporation, l'obtention d'un acide cristallisé. Recristallisation dans l'eau chaude. F = 114°.

Le mélange avec un échantillon authentique d'acide *o*-benzyl benzoïque (22) ne fait apparaître aucune dépression, du point de fusion.

Anal. : $C_{14}H_{12}O_2$: Calc. p. 100 : C, 79,25 ; H, 5,66 ; O, 15,09. — Tr. : C, 79,92 ; H, 5,69 ; O, 15,19.

Chlorhydrate de β-aminoéthyl-2' benzyl-4 isoquinoléine (LI)

A) **Dihydro-3.4 isoquinoléine.** — Cette base est préparée selon la méthode indiquée par E. F. Pratt, R. G. Rice et R. W. Luckenbaugh (25), par action de l'acide polyphosphorique sur l'amide formique de β-phényléthylamine.

B) **Action de la potasse amylique sur la dihydro-3.4 isoquinoléine.** — 3,35 g (0,002 M) de chlorhydrate de dihydro-3.4 isoquinoléine sont dissous dans 30 cm³ de potasse amylique à 10 p. 100. On porte à l'ébullition pendant 2 heures.

Après refroidissement, on ajoute 100 cm³ d'eau et 50 cm³ d'éther éthylique. La phase organique, séparée, est lavée à l'eau, puis épuisée par de l'acide chlorhydrique à 5 p. 100.

La solution chlorhydrique est évaporée au bain-marie bouillant jusqu'à siccité. Le résidu sec est repris par 20 cm³ de chloroforme. Des cristaux incolores apparaissent qui sont séparés par filtration et lavés avec quelques centimètres cubes de chloroforme. Après dessiccation sous vide, on procède à une recristallisation par mise en solution dans le méthanol et précipitation par l'éther éthylique. On obtient 1 g (Rendement : 30 p. 100) de cristaux solubles dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, insolubles dans le chloroforme et l'éther. F = 195°-198°.

Anal. : $C_{18}H_{20}N_2Cl_2$: Dosage par acidimétrie dans l'acide acétique en présence d'acétate mercurique. Calc. p. 100 : N, 8,35. — Tr. p. 100 : N, 7,87.

β-Benzoylaminoéthyl-2 benzyl-4 isoquinoléine (LII)

0,50 g de chlorhydrate d'aminoéthyl-2 benzyl-4 isoquinoléine (0,0015 M) sont mis en solution dans 10 cm³ d'eau. On ajoute 20 cm³ de soude normale, 5 cm³ de benzène et 0,60 cm³ de chlorure de benzoyle. On agite pendant 1 heure. Après évaporation du benzène, on élimine les eaux alcalines par décantation et après lavage à l'eau, on reprend le résidu par 100 cm³ de solution à 5 p. 100 d'acide chlorhydrique. On porte à l'ébullition. Le précipité se dissout lentement. On filtre et alcalinise par 50 cm³ de soude 2 N. Il se produit un trouble qui s'organise. Après quelques heures, on obtient 0,50 g de produit (Rendement : 83 p. 100). Une recristallisation dans le benzène permet l'obtention de cristaux incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther et les solutions acides, assez solubles dans le méthanol, l'éthanol et le benzène. F = 137°.

Anal. : $C_{25}H_{22}ON_2$: Calc. p. 100 : C, 81,97 ; H, 6,01 ; O, 4,37 ; N, 7,65. — Tr. p. cent : C, 82,16 ; H, 5,99 ; O, 4,29 ; N, 7,71.

Iodométhylate de β-benzoylaminoéthyl-2' benzyl-4 isoquinoléine

0,36 g (0,001 M) de β-benzoylaminoéthyl-2 benzyl-4 isoquinoléine sont mis en solution dans 20 cm³ de benzène On ajoute 2 cm³ d'iodure de méthyle (excès) et on laisse en fiole bouchée pendant 4 à 5 heures. Il se produit

lentement un précipité cristallin, qui est recueilli et lavé à l'éther. On obtient 0,46 g d'iodométhylate (Rendement : 94 p. 100). Après recristallisation dans l'eau bouillante, on obtient des cristaux jaune pâle, solubles dans le méthanol, très peu solubles dans l'eau froide et dans le benzène, insolubles dans l'éther. F = 208°-212°.

Anal. : $C_{28}H_{25}ON_2I$: Calc. p. 100 : C, 61,42 ; H, 4,92 ; O, 3,15 ; N, 5,51 ; I, 25,00. — Tr. p. cent : C, 61,28 ; H, 5,06 ; O, 3,49 ; N, 5,48 ; I, 25,04.

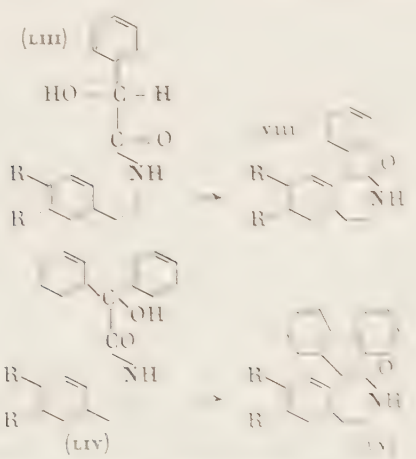
CHAPITRE IV

PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS DES 1-H PHÉNYL-1 OXO-2 TÉTRAHYDRO-2.3.4.5 BENZAZÉPINES-3

Cyclisation des amides mandéliques des β-phényléthylamines

La 1-H phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (VIII) a été obtenue par J. Chazerain, comme nous l'avons indiqué dans l'introduction, à partir de l'acide benzoylaminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 benzilique, qui, réduit en acide diphénylacétique correspondant puis débenzoylé, est lactamisé par la chaleur.

Mais cette voie d'accès était longue et nous avons envisagé une autre possibilité : la cyclisation directe des amides mandéliques des β-phényléthylamines (LIII).



Cependant ce mode d'obtention avait été essayé sans succès en 1952 par P. A. Petyunin [24]. Celui-ci avait obtenu en traitant l'amide benzilique de la β-phényléthylamine (LIV) par l'acide sulfurique, la cyclisation en 1-H diphényl-1.1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (LV). Mais en appliquant le même traitement à l'amide mandélique correspondant, il n'avait pu obtenir cette cyclisation.

Il en avait conclu que seuls pouvaient subir une condensation intramoléculaire de cet ordre, les amides d'acides α-hydroxylés dans lesquels deux radicaux aromatiques étaient attachés au carbone porteur de la fonction alcool.

Nous avons repris ces travaux et avons essayé la cyclisation de l'amide mandélique de la β-diéthoxy-3.4 phényléthylamine. La présence en 3 d'un substituant donneur d'électrons devait rendre la cyclisation plus aisée. En effet, l'amide traité par l'acide sulfurique pur à la température ordinaire ou mieux à 0° se cyclise aisément. Mais l'acide sulfurique provoque une déséthylation non négligeable, ce qui nous a conduit à essayer l'action de l'acide phosphorique.

Si l'acide phosphorique à 85 p. 100 ne permet d'obtenir que des quantités infimes de produit, l'acide phosphorique à 100 p. 100 au bain-marie bouillant nous a donné un très bon rendement. Ce rendement est encore augmenté en utilisant l'acide polyphosphorique à 85 p. 100 d'anhydride et en opérant à une température plus faible, de l'ordre de 60°. Nous avons ainsi pu constater que les acides phosphoriques même très concentrés ne provoquaient pratiquement pas de déséthylation.

Partant des résultats obtenus dans le cas de la série diéthoxylée, nous avons essayé la cyclisation de l'amide mandélique de la β-phényléthylamine. Nous pouvions nous attendre à des difficultés plus grandes, étant donné l'absence de substituants sur le noyau aromatique de l'amine. P. A. Petyunin n'avait pas pu obtenir de résultats avec l'acide sulfurique. Nous avons essayé ce même réactif à la température ordinaire et nous n'avons obtenu que de très faibles quantités de produit cherché, très difficile à séparer.

L'acide phosphorique à 100 p. 100, qui est absolument sans action jusqu'à une température de 50°-60°, ne donne à 100° que des traces infimes de 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3. Seul l'acide polyphosphorique à 85 p. 100 d'anhydride nous a permis d'obtenir de très bons résultats, par chauffage à 60° pendant plusieurs heures. Dans ce cas, le rendement est quasi théorique en produit brut.

Réduction en 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3

Nous avons utilisé, pour hydrogéner les 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3, l'alumino-hydrure de lithium. Plusieurs essais ont été entrepris,

les uns dans l'éther éthylique à la température du laboratoire, les autres dans le tétrahydrofuranne à l'ébullition.

L'éther éthylique est un très mauvais solvant des composés à réduire, surtout dans la série diéthoxylée. Cependant, par une action prolongée à la température ordinaire, nous avons pu obtenir, dans l'une et l'autre série de faibles quantités de composés basiques identiques à ceux issus de l'hydrogénation des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3, ce qui, par voie de conséquence, permet de confirmer qu'il s'agit bien de 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 dans l'un et l'autre cas. Rappelons que les bases étant liquides, l'identification fut assurée par l'intermédiaire du dérivé N-benzoylé en série diéthoxylée et du dérivé N-dinitrobenzoylé en série non substituée.

Le tétrahydrofuranne, bien qu'il soit un très bon solvant des substances de départ, ne nous a pas donné de résultats meilleurs, bien au contraire. Aussi avons-nous préféré l'éther éthylique.

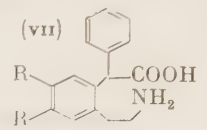
Nous avons essayé également la réduction par le sodium métallique de la solution dans l'éthanol absolu de la 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3. Si elle ne donne pas de résultats excellents, cette méthode nous a permis d'obtenir une quantité de 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépine-3, supérieure à celle obtenue en utilisant l'aluminohydrure de lithium.

Ouverture du cycle lactamique

Le traitement par la potasse amylique à 10 p. 100 à l'ébullition, des 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3 permet de réaliser l'ouverture de la lactame et d'obtenir ainsi les acides β-aminoéthyl-2 diphénylacétiques (VII).

Cette opération est l'inverse du mode de formation décrit par J. Chazerain pour la 1-H phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3, puisqu'il part de l'acide aminé pour en faire la lactame.

(VII)



Partie expérimentale

Amide mandélique de la diéthoxy-3.4 phényléthylamine (II)

21 g de diéthoxy-3.4 phényléthylamine (0,1 M) sont dissous dans 200 cm³ de xylène. A la solution obtenue sont ajoutés 17 g d'acide mandélique (environ 0,11 M). Il se produit un précipité de sel. Le mélange est chauffé à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un séparateur d'eau. L'ébullition est maintenue jusqu'à obtention de 1,80 cm³ d'eau. L'opération dure environ 6 heures.

Par refroidissement, l'amide cristallise. Après filtration et lavage avec des solutions diluées d'acide chlorhydrique puis de soude et enfin avec l'eau, le produit est desséché puis recristallisé dans le benzène (Rendement : 80 p. 100).

Cristaux incolores, F = 89°-90°, solubles dans les alcools éthylique et méthylique, l'éther éthylique, le benzène, insolubles dans l'eau.

Anal. : $C_{20}H_{25}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 69,99 ; H, 7,28 ; O, 18,66 ; N, 4,07. — Tr. p. cent : C, 70,13 ; H, 7,15 ; O, 19,21 ; N, 4,04.

Amide mandélique de la β-phényléthylamine (II)

6 g de β-phényléthylamine (0,05 M) sont dissous dans 60 cm³ de xylène. A la solution obtenue sont ajoutés 8,5 g d'acide mandélique (0,055 M).

La préparation est ensuite poursuivie dans des conditions identiques à celles décrites ci-dessus. On obtient après cristallisation dans le benzène, des cristaux incolores, F = 97°-98°, Rendement 76 p. 100, solubles dans le méthanol, l'éthanol, l'éther éthylique, le benzène, insolubles dans l'eau.

Anal. : $C_{16}H_{17}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 75,29 ; H, 6,67 ; O, 12,55 ; N, 5,49. Tr. p. cent : C, 75,22 ; H, 6,64 ; O, 12,77 ; N, 5,75.

1-H phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 banzazépine-3 (VII)

1 g d'amide mandélique de diéthoxy-3.4 phényléthylamine (0,003 M) est mélangé avec 10 g d'acide polyphosphorique à 83 p. 100 d'anhydride.

Lorsque le mélange est bien homogène, il est porté dans une fiole bouchée à une température de 60°, pendant 1,30 heure.

Après ce temps, l'addition d'eau, puis, après refroidissement, de quelques centimètres cubes d'éther éthylique, permet au bout de 24 heures d'obtenir la cristallisation d'un produit incolore. Après séparation par filtration, celui-ci est lavé à l'eau, puis à la soude normale pour éliminer les traces d'impuretés acides ou phénoliques et enfin à nouveau à l'eau, puis à l'éther éthylique.

On recueille 0,71 g de cristaux (Rendement : 75 p. 100). Recristallisation dans l'éthanol à 90°.

Cristaux incolores présentant deux points de fusion successifs à 168° et 175°. Le point de fusion mélangé avec un échantillon authentique de 1-H phényl-1

oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 ne donne aucune dépression (8).

1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (VII)

1 g d'amide mandélique de β-phényléthylamine (0,004 M) finement pulvérisé est mélangé à 10 g d'acide polyphosphorique à 83 p. 100 d'anhydride.

Lorsque le milieu est bien homogène, il est maintenu en fiole bouchée pendant 3 heures à une température de 60°. Il est nécessaire pendant ce temps de brasser à plusieurs reprises la masse pâteuse à l'aide d'un agitateur.

Après ce temps la dilution abondante mais progressive du milieu par l'eau permet d'obtenir directement 0,91 g de cristaux (Rendement : 97 p. 100). Recristallisation dans le benzène ou l'éthanol à 90°.

Cristaux incolores, F = 189°, solubles dans le méthanol, l'éthanol, le benzène, le chloroforme, insolubles dans l'eau.

Anal. : $C_{16}H_{15}ON$: Calc. p. 100 : C, 81,01 ; H, 6,33 ; O, 6,75 ; N, 5,01. — Tr. p. cent : C, 81,13 ; H, 6,50 ; O, 6,63 ; N, 5,80.

Réduction de la 1-H phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 par l'aluminohydrure de lithium

1,60 g de ce produit (0,005 M) sont mis en suspension dans 150 cm³ d'éther éthylique desséchée sur sodium et additionnés de 1 g d'aluminohydrure de lithium. Le mélange est maintenu homogène à l'aide d'une agitation magnétique pendant 48 heures. Après ce temps, l'excès d'hydrure est détruit par une quantité ménagée d'eau distillée et l'alumine retenant le produit de départ non transformé (0,65 g) est séparée par filtration.

1-H phényl-1 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3. — La solution éthérée extraite par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 p. 100 lui abandonne quelques centigrammes de chlorhydrate dont la base n'est pas cristallisée. La benzoylation de cette base, dans des conditions identiques à celles utilisées pour la 1-H phényl-1 diéthoxy-7.8 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3, obtenue à partir de la base dihydrogénée correspondante, permet d'obtenir des cristaux incolores. F et F mélangé = 120°-130°.

Réduction de la 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 par le sodium et l'alcool

1,20 g de 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 (environ 0,005 M) sont mis en solution dans 100 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute peu à peu et en refroidissant 5 g de sodium métallique. La durée de cette opération est d'environ 1,30 heure. Après dilution aqueuse, l'alcool est évaporé au bain-marie et le résidu est extrait par l'éther éthylique.

A) **1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3.** — La phase éthérée est épuisée par l'acide chlorhydrique à 5 p. 100 qui permet d'obtenir quelques centigrammes d'un chlorhydrate dont la base liquide est soumise à l'action du chlorure de dinitro-3.5 benzoyle dans les mêmes conditions que la 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 obtenue par hydrogénation de la base dihydrogénée correspondante.

Cette opération permet d'obtenir des cristaux. F et F mélangé à un échantillon de 1-H phényl-1 (dinitro-3'.5' benzoyl)-3 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3 = 170°.

L'éther, après épuisement par l'acide chlorhydrique est évaporé. Ceci permet de récupérer 0,50 g de produit de départ.

B) **Acide β-aminoéthyl-2 dipéhnyl acétique.** — Les eaux mères après concentration donnent par action de l'acide acétique, un précipité qui est recristallisé dans l'eau. F et F mélangé à l'acide β-aminoéthyl-2 diphényl-acétique = 168°.

Ouverture de la 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 diéthoxy-7.8 benzazépine-3

0,65 g de cette substance (0,002 M) sont dissous dans 10 cm³ d'une solution à 10 p. 100 de potasse dans l'alcool amylique.

La fiole munie d'un réfrigérant est portée à l'ébullition pendant 1,30 heure. L'alcool amylique est éliminé par entraînement à la vapeur d'eau. Après filtration, la solution est neutralisée exactement par l'acide acétique. Si la quantité d'eau est trop importante pour permettre une cristallisation, une distillation sous pression réduite permet de concentrer la solution.

Des cristaux apparaissent souillés de silice. La reprise par l'alcool permet la recristallisation et l'obtention de cristaux incolores. F et F mélangé avec un échantillon authentique d'acide β-aminoéthyl-2 diéthoxy-4.5 diphénylacétique = 250°-255° (8).

Ouverture de la 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépine-3

0,50 g de ce produit (environ 0,002 M) sont traités par 10 cm³ de solution à 10 p. 100 de potasse dans l'alcool amylique, à l'ébullition pendant 1,30 heure.

Après dilution aqueuse, l'alcool amylique puis l'eau sont éliminés comme dans le cas du dérivé diéthoxylé.

Après recristallisation dans l'eau, on obtient des cristaux incolores, F = 168°, assez solubles dans l'eau, solubles dans les solutions acides et alcalines, le méthanol, l'éthanol peu solubles dans le benzène.

Chlorhydrate de l'acide β-aminoéthyl-2 diphénylacétique. — Cristaux incolores, F vers 130°, solubles dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, insolubles dans l'éther.

Anal. : $C_{16}H_{18}O_2NCl$: Calc. p. 100 : Cl, 12,18. — Tr. p. cent : Cl, 12,08.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis tout d'abord de tracer une nouvelle voie d'accès intéressante aux 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3. L'ouverture du cycle azoté des benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines, par benzoylation, les transforme en N-benzoyl β-aminoéthyl-2 benziles, qui sont réduits en hydrobenzoïnes correspondantes. Celles-ci par transposition pinacolique, au cours d'un traitement particulièrement doux par l'acide phosphorique, conduisent directement aux dérivés N-benzoylés des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3. Une débenzoylation aisée libère les bases.

En cours de route, notre attention fut attirée par la benzoylation de la benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléine qui comme son homologue diéthoxylé donne naissance à un dérivé N-benzoylé conservant son cycle azoté : la benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et à un second dérivé, N-benzoylé également, dont le cycle azoté est ouvert : la N-benzoyl β-aminoéthyl-2 désoxybenzoïne. Il nous a été permis, en effet, de démontrer l'existence de deux benzylidène-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, présentant entre elles une isomérie éthylénique, dont l'une des formes peut être aisément transformée en l'autre sous l'influence de la chaleur.

Nous avons étudié ensuite les propriétés des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3 et de leurs dérivés N-benzoylés. Nous avons ainsi pu réaliser leur hydrogénation et obtenir les 1-H phényl-1 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3, que nous avons également isolées au cours de la réduction des 1-H phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2.3.4.5 benzazépines-3. C'est en mettant en œuvre une méthode simple et nouvelle que ces dernières ont été préparées, par cyclisation directe des amides mandéliques des β-phényléthylamines.

En outre, nous avons réussi à déshydrogéner, par voie catalytique, la 3-H phényl-1 benzoyl-3 diéthoxy-7.8 dihydro-4.5 benzazépine-3, obtenant ainsi pour la première fois, une benzazépine vraie par déshydrogénation d'un dérivé plus hydrogéné.

Par ailleurs, sous l'action de l'acide phosphorique très concentré, à des températures plus ou moins élevées, les dérivés N-benzoylés des 3-H phényl-1 dihydro-4.5 benzazépines-3 subissent une régression du cycle heptagonal en un cycle hexagonal plus stable, avec migration du groupement phényle, au cours d'un réarrangement qui est à la fois voisin du type rétropinacolique et proche d'une transposition de Wagner Meerwein.

Nous avons ainsi obtenu les α-hydroxybenzyl-1 benzoyl-2 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Mais il s'agit ici d'isomères érythro, les thréo-α-hydroxybenzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines résultant de la simple réduction des benzoyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines. Le groupement benzoylé de ces amides de β-aminoalcools possède dans le cas des formes érythro, la curieuse propriété de migrer en milieu chlorhydrique, de l'azote aminé à l'oxygène alcoolique, entraînant la formation de chlorhydrates des esters benzoïques de ces aminoalcools.

Enfin dans le cas de la 3-H phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4.5 benzazépine-3, le même traitement par l'acide phosphorique concentré, conduit en outre à un réarrangement faisant intervenir le noyau phényl du groupement benzoylé. Celui-ci pourtant peu réactif, est amené à entrer dans une structure polycyclique : la phényl-13 oxo-8 berbine.

Ce passage d'une N-benzoyldihydrobenzazépine à une oxotétrahydroprotoberbérine est à notre connaissance, un fait entièrement nouveau.

BIBLIOGRAPHIE

(1) R. N. Beale et E. M. F. Roe. — *J. Chem. Soc.*, 1953, 2760.
(2) K. H. Beyer. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1942, *64*, 1318.
(3) J. von Braun et B. Bartsch. — *Ber.*, 1912, *45*, 3376.
(4) J. von Braun et H. Reich. — *Ann. Chem.*, 1925, *445*, 225.
(5) J. von Braun et H. Reich. — *Ber.*, 1925, *58*, 2765.
(6) A. Brossi, J. Wursch et O. Schnider. — *Chimia*, 1958, *12*, 114.
(7) J. G. Cannon et G. L. Webster. — *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 1958, *47*, 353.
(8) J. Chazerain. — *Ann. Chim.*, 1963, *8*, 13e série.
(9) F. Dallacker, K. Werner Glombitza et M. Lipp. — *Liebigs Annalen*, 1961, *643*, 82.
(10) E. de Barry Barnett, J. W. Cook et I. G. Nixon. — *J. Chem. Soc.*, 1927, *130*, 508.
(11) K. Dimroth et H. Freyschlag. — *Angew. Chem.*, 1956, *68*, 518.
(12) G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss et G. Ohegyi. — *J. Org. Chem.*, 1949, *14*, 337.
(13) G. Fodor et J. Kiss. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, *72*, 3495.

(14) J. GARDENT. — *Ann. Chim.*, 1955, *10*, 413.
(15) J. GARDENT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 1260.
(16) J. GARDENT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1958, *247*, 2010.
(17) J. GARDENT. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1960, *18*, 387.
(18) J. O. HALFORD et B. WEISSMANN. — *J. Org. Chem.*, 1952, *17*, 1646.
(19) V. HARLAY. — *C. R. Acad. Sci.*, 1947, *224*, 568.
(20) I. L. KNUNYANTS et B. P. FABRICHNYI. — *Doki. Akad. Nauk. SSSR*, 1949, *68*, 523.
(21) P. LEPAPE. — *C. R. Acad. Sci.*, 1952, *234*, 1175.
(22) K. NAKANISHI. — *Infra Red Absorption Spectroscopy-Practical*, édit. Holden-Day Inc., San Francisco, 1962.
(23) M. PESEZ et P. POIRIER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 754.
(24) P. A. PETYUNIN. — *J. Gen. Chem. (URSS)*, 1952, *22*, 761.
(25) E. F. PRATT, R. G. RICE et R. W. LUCKENBAUGH. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1957, *79*, 1212.
(26) R. REYNAUD et P. RUMPF. — *Bull. Soc. Chim.*, 1963, 1805.
(27) L. RÜGHEIMER et B. FRILING. — *Liebigs Annalen*, 1903, *326*, 265.
(28) P. VON RUGGLI et A. STAUB. — *Helv. Chim. Acta*, 1937, *20*, 925.
(29) P. RUMPF et P. REYNAUD. — *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 2241.
(30) F. SCHMIDT. — *Ber.*, 1922, *55*, 1584.
(31) E. SPÄTH, F. BERGER et W. KUNTARA. — *Ber.*, 1930, *63*, 139.
(32) VARIAN. — Catalog of N. M. R. Spectra n° 1.
(33) VOGEL. — *A Text-book of practical organic chemistry*, 3e édit., p. 420.
(34) J. WEIJLARD, E. F. SWANEZY et E. TASHJIAN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, *71*, 1889.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Aspects stériques du mécanisme de la transposition pinacolique

Vu et approuvé :
Paris, le 18 mai 1965.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

M. HAMON

Imprimé avec les *Annales de Chimie.* *Le Directeur de la Publication :* Georges Masson

DÉPÔT LÉGAL : 1965, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4179, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 5100. — 6-1965.

Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 13e Série, **Tome 10**, 1965